



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**Análisis de la mortalidad y factores pronósticos en una cohorte de
pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico seguidos en una unidad
especializada de Medicina Interna**

TESIS DOCTORAL

Enrique Montero Mateos

DIRECTORES

María Jesús Castillo Palma

Francisco José García Hernández

TUTOR

Enrique José Calderón Sandubete

Sevilla 2018

Doctorando: Enrique Montero Mateos

Directores: María Jesús Castillo Palma / Francisco José García Hernández

Tutor: Enrique José Calderón Sandubete

AGRADECIMIENTOS

A los miembros de la Unidad de Colagenosis: Julio Sánchez Román, Francisco García Hernández, María Jesús Castillo Palma y Rocío González, sin los que este trabajo hubiera sido imposible. Me enseñaron mucho más de lo que creía que era posible aprender.

A mis compañeros de residencia, pero sobre todo amigos: Luises, Santi, Rafa, Carlos, José Carlos, Julia, Lola, Isabel y otros tantos que dejo sin nombrar, pues hicieron de ella una de las mejores etapas de mi vida. Y gracias Aurora, Abelardo y Manu por todo eso y además por vuestra ayuda en el tramo final de esta tesis.

A Pablo Gómez, Alejandro del Moral, José Manuel de la Rosa y Manuel Devesa por su amistad. Gracias por vuestro apoyo en esas tardes de desánimo, han significado mucho para mí. A Fernando González por sus cafés y su charla cuando el sueño se entrometía. Y gracias a los que, aun en la distancia siempre he tenido cerca: Santiago Sánchez de las Matas, Francisco Flor y Justo Juliá.

A Ana por tu cariño y apoyo durante tantos años. Sin tu impulso esta tesis nunca habría terminado. Y gracias a tu gatita “Perro” por acompañarme en las largas horas de ordenador y por tumbarse sobre el Dubois cuando ya consideraba que era demasiado. Gracias de corazón por todo.

Y por supuesto gracias a mis padres Margarita y Enrique. Por no perder nunca la fe conmigo. Por estar siempre ahí. Eternamente agradecido.

ABREVIATURAS

AAF	Anticuerpos anti-fosfolípidos
AntiDNA	(Anticuerpo) anti-ADN bicatenario
Anti-La	(Anticuerpo) anti-La
Anti-Sm	(Anticuerpo) anti-Sm o antígeno Smith
Anti-Ro	(Anticuerpo) anti-Ro
AntiRNP	(Anticuerpo) anti-Ribonucleoproteínas
AVPP	Años de Vida Potencialmente Perdidos
AZA	Azatioprina
Bp	Pares de bases (ADN)
cM	Centimorgan, distancia entre dos posiciones con un 1% de recombinarse (≈ 1 Mbp de media en humanos)
DC	Célula dendrítica
DIL	Lupus inducido por fármacos (<i>Drug induced lupus</i>)
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal (FG<15ml/min)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IECA	Instituto Estadístico y Cartografía de Andalucía.
IgIV	Inmunoglobulina intravenosa
INE	Instituto Nacional de Estadística
IFN	Interferón
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LIP	Lupus de Inicio Precoz (<18 años)
LIT	Lupus de Inicio Tardío (>50 años)
Mbp	Megabases (10^6 pares de bases)
MMF	Micofenolato (usado en este trabajo para mofetilo y sódico)
NeuroLES	NeuroLupus
NL	Nefritis lúpica
OR	<i>Odds Ratio</i>
RIE	Razón de Incidencia Estandarizada
RME	Razón de Mortalidad Estandarizada
RTX	Rituximab
RR	Riesgo Relativo
SAF	Síndrome Anti-Fosfolípido
SNP	Single Nucleotid Polymorphism: polimorfismos de un solo nucleótido
TRS	Terapia Renal Sustitutiva

Contenido

INTRODUCCIÓN	9
Lupus Eritematoso Sistémico	11
Epidemiología.....	11
Genética	14
Epigenética	21
Factores Ambientales.....	24
Factores Intrínsecos	30
Patogenia.....	36
Mecanismo Lesional	47
Clínica	49
Diagnóstico.....	61
Tratamiento.....	64
Pronóstico e impacto de la enfermedad.....	71
Mortalidad en pacientes con LES	74
Perspectiva histórica	74
Mortalidad según país.....	79
Mortalidad por etnia	90
Mortalidad según el sexo	93
Mortalidad en LES por edad de inicio	94
Mortalidad durante el curso de la enfermedad.....	95
Factores pronósticos de mortalidad.....	97
Mortalidad: Causa de muerte	100
HIPÓTESIS	121
OBJETIVOS	125
MATERIAL Y MÉTODOS.....	129
Ámbito de estudio.....	131
Tipo de estudio.....	131
Variables recogidas.....	131
Manejo de las pérdidas de seguimiento	132
Análisis estadístico	133
Análisis descriptivo.....	133

Análisis comparativo	133
Análisis de supervivencia.....	133
Razones estandarizadas	133
Años de vida potencialmente perdidos (AVPP).....	134
Análisis multivariado	134
Aspectos éticos.....	134
RESULTADOS.....	135
Descriptivos	137
Características clínicas.....	142
Manifestaciones clínicas y analíticas.....	143
Según sexo y edad de inicio.....	145
Tratamiento.....	147
Sílice.....	148
Neoplasias	155
Cardiopatía isquémica	156
Pérdidas.....	157
Supervivencia de la Cohorte.....	158
Análisis de sensibilidad.....	164
Pérdidas.....	164
Causas de muerte.....	165
Pérdidas.....	169
Tasas de mortalidad sin ajustar	179
Razón de mortalidad Estandarizada.....	181
Análisis de sensibilidad.....	184
Años de Vida Potenciales Perdidos	188
Análisis de sensibilidad.....	189
Factores pronósticos	191
DISCUSIÓN.....	193
Demografía y características clínicas.....	195
Supervivencia global.....	197
Causas de muerte.....	198
Razones de mortalidad estandarizada y años de vida potencialmente perdidos....	200
Factores pronósticos independientes	202
Limitaciones y fortalezas del estudio	203

CONCLUSIONES	207
ANEXOS.....	211
Aprobación de comité ético	213
BIBLIOGRAFÍA.....	215

INTRODUCCIÓN

Lupus Eritematoso Sistémico

El LES representa el paradigma de la enfermedad autoinmune sistémica, no sólo por su potencial efecto sobre cualquier tejido de la anatomía, sino por el amplio abanico de anomalías inmunológicas que pueden encontrarse en estos pacientes. Su etiología es tan desconocida como el origen de la denominación de 'lupus', y aunque aún es motivo de controversias, podemos situar su actual denominación "lupus eritematoso" a mediados del siglo XIX por Cazenave y von Hebra, completándose con el término de 'sistémico' en 1954 por Harvey et al¹.

EPIDEMIOLOGÍA

El LES es una patología con predominio en el sexo femenino, con una relación cercana a 9:1 mujeres por cada hombre en la mayoría de las series. Se ha considerado históricamente una enfermedad rara, sin embargo, a medida que mejora el conocimiento y el diagnóstico de la enfermedad, la prevalencia supera en muchos países el umbral de los 5 casos por 10.000 que es el límite establecido por la UE para ser considerada una enfermedad rara. En España, el registro EPISER la ha situado en 91 casos por 100.000; en Cerdeña se ha estimado de 99 por 100.000 y datos similares se han observado en otros países del norte de Europa –en torno los 80-150 casos por 100.000-. Estas tasas de prevalencia muestran diferencias entre diferentes regiones y latitudes. Incluso dentro de países medianos como Suecia, Francia o Reino Unido se observan marcadas diferencias entre regiones vecinas²⁻⁸.

No obstante, existe gran variabilidad entre los datos debido a la propia metodología utilizada de los estudios (estadísticas nacionales, registros hospitalarios, encuestas telefónicas, etc.) así como a la definición dada de enfermedad LES (Criterios ACR, códigos CIE, conocimiento de la enfermedad, etc.). Por ejemplo, en un estudio realizado en Georgia (EEUU), estimando la prevalencia con una definición estricta (cumplir 4 criterios ACR), la prevalencia fue de 74 casos por 100.000 mientras que pasaba a 92 por 100.000 cuando se usaba una definición menos estricta (pacientes que no cumplían los 4 criterios ACR pero que habían sido diagnosticados de LES por un reumatólogo o presentaban una nefritis lúpica en la biopsia). Por todo ello, el estudio epidemiológico de la enfermedad es complejo, y ningún sistema por el momento es del todo certero, tal y como apuntan Bernatsky et al. A modo de resumen se presentan los resultados de algunas publicaciones en la Tabla 1.^{9,10}

Al igual que entre los sexos, parecen existir diferencias entre las etnias. La incidencia y prevalencia fue ~3 veces superior para los afroamericanos en el citado estudio de Georgia (las mujeres afroamericanas alcanzaron una prevalencia de ~242 casos por 100.000)⁹ siendo aún más marcadas en los afro-caribeños habitantes en Reino Unido (llegaron a prevalencias superiores a 500 por 100.000). También los nativos de Oceanía parecen tener un mayor riesgo: así los aborígenes australianos presentan una prevalencia ~93 por 100.000 (45 por 100.000 en población general) y entre los Maoríes neozelandeses se ha sugerido igualmente una incidencia mayor y de inicio más precoz. En los indios nativos norteamericanos se describen incidencia y prevalencia de LES superior incluso que para los afroamericanos (271 por 100.000 en las mujeres indias). Los asiáticos que migran a países europeos muestran una mayor incidencia (hasta 4 veces más) de la enfermedad que la población nativa. En el caso de los hispanos, no parecen existir grandes diferencias de incidencia y prevalencia. No hay en mi conocimiento ningún

estudio que valore la mortalidad en la incidencia y prevalencia en la etnia romaní a pesar de representar la minoría más numerosa en Europa.^{5,9,11-16}

	Prevalencia	Incidencia
España (EPISER) ¹⁷	91 (130 vs 52)	-
España (Lugo) ¹⁸	17,5	3,6 (5,9 vs 1,1)
España (Asturias) ¹⁹	34,1 (57,9 vs 8,3)	2,2 (3,6 vs 0,5)
Islandia	35,9 (62 vs 7,2)	3,3 (5,8 vs 0,8)
Francia ⁸	42,4 (79,1 vs 11,8)	3,3 (5,5 vs 0,9)
Reino Unido ⁵	97 (167,4 vs 24,8)	4,9 (8,3 vs 1,4)
Suecia ³	85 (144 vs 25)	-
Suecia (Sur) ²⁰	68	4,8
Alemania ²¹	36,7 (55,4 vs 15,4)	-
Noruega (Ártica) ²²	45	2,6
Noruega (Oslo) ¹⁴	52,8 (91 vs 10,7)	3 (5 vs 0,8)
Rusia occidental ²³	~9	-
Kazajistán ²³	~21	-
Ucrania ²³	15	-
Lituania ²⁴	16,2	-
Turquía ²⁵	53,3 (100,3 vs 7,6)	4,4 (8,4 vs 0,6)
Grecia ²⁶	39,5 (69,3 vs 9,5)	2,1 (3,7 vs 0,5)
Italia (Florencia) ¹⁷	71	-
Italia (Cerdeña) ⁷	99,3 (167 vs 28,5)	-
Dinamarca ²⁷	28,3	1,0
Australia ¹¹	45,3	-
EEUU (Georgia)	74,4-92,1* (159,8 vs 19,6)	5,6 (9,2 vs 1,8)
EEUU (Puerto Rico)	159 (277 vs 25)	-
México ²⁸	60 (90 vs 40)	-
Barbados ²⁹	84,1 (152,6 vs 10,1)	6,8 (12,1 vs 0,8)
Canadá ¹⁰	32,8-51*	2,8-3*
Portugal (Norte)	18,8	-
Portugal ³⁰	100	-
China ^{31,32}	38-70	-
Irán ³²	40	-
Japón ³²	19,1-37,7	-
Taiwán ³³	80 (140 vs 20)	-

Tabla 1 - Se presentan los datos en tanto por 100.000 entre paréntesis se expresan los datos de mujeres vs hombres.

*Datos según la más estricta vs la más laxa de las definiciones de caso usadas en el estudio

Para cerrar el apartado, hay que señalar que, la enfermedad no es exclusiva del humano. Parece existir un proceso similar en otros mamíferos de forma espontánea –con un número de casos descritos mucho menor, eso sí-, siendo el perro doméstico (*Canis lupus familiaris*) el más frecuente con una prevalencia estimada de 2,7 casos por 100.000 canes globalmente, si bien es más frecuente en ciertas especies (principalmente pastores alemanes, caniches, Beagles, collies y pastores de Shetland). La enfermedad guarda muchas similitudes clínicas (artritis no erosiva, afectación mucocutánea en zonas fotoexpuestas, glomerulonefritis, proliferativa) y analíticas (anemia hemolítica, trombocitopenia, autoanticuerpos como ANA o antiSm, antiRNP, antiRo/La). Existen, eso sí, algunas diferencias sorprendentes como la mayor prevalencia en machos que hembras o la práctica ausencia de anti-DNA. La existencia de la enfermedad en

animales domésticos ha despertado especial interés pues al compartir hábitat podrían estar expuestos a los mismos agentes ambientales que contribuyan a precipitar la enfermedad, y de hecho algunos estudios –controvertidos- han señalado que los perros de pacientes con LES tienen un riesgo mayor de presentar diferentes marcadores serológicos positivos, así como una mayor incidencia de LES canino, lo que para sus autores es indicio de la presencia de un factor ambiental patogénico común para las dos especies. Si bien no deja de ser una hipótesis interesante, los estudios adolecen de inevitables limitaciones metodológicas y deben interpretarse con cautela³⁴⁻³⁷.

GENÉTICA

Se sospechó un posible sustrato genético en el LES, tras observar una prevalencia de la enfermedad muy superior entre los familiares de los enfermos de LES que en la población general, donde no dejaba de ser una enfermedad rara (10-12% versus menos del <0,1% respectivamente). A la inversa, sólo un 10% de los pacientes con LES tiene antecedentes familiares (aunque un extenso estudio Taiwanés reducía estos números a 1,3% y un 3,3%), siendo la concordancia entre gemelos monocigóticos del 24-33% (frente al 2% de heterocigóticos). Globalmente se sitúa su heredabilidad en un 45-66% y RR de desarrollar LES -teniendo un familiar de primer grado enfermo- de 17-23 veces^{33,38}.

Los progresos para determinar los mecanismos genéticos subyacentes han sido lentos. El estudio de las enfermedades reumatológicas desde un punto de vista genético, se enfrenta con múltiples obstáculos; siendo el principal la propia definición como enfermedad. Dentro de casos clasificados como LES nos encontramos con diferentes substratos patogénicos, tipos de anticuerpos, manifestaciones clínicas, pronósticos y respuestas a tratamientos, en los que es posible existan diferentes polimorfismos o mutaciones. Ante esta situación, se intenta analizar poblaciones con atributos similares (antiDNA positivos p.ej.) si bien limita aún más el tamaño de las cohortes, ya de por sí pequeñas.³⁹

No obstante, nos encontramos ante una enfermedad poligénica, en la que múltiples genes implican un escaso aumento en el riesgo (*odds ratios* menores a 2) y que terceros genes pueden modificar el efecto e incremento de riesgo de los anteriores en un fenómeno llamado *epistasia*. Este fenómeno se observa por ejemplo en el chimpancé, cuyos genes AIRE, MLH1 y OTC son variantes patogénicas en el humano -y producirían la de la poliendocrinopatía autoinmune tipo 1, síndrome de Lynch y déficit de ornitín Descarboxilasa respectivamente-, pero, por la acción de otros genes y mecanismos epistáticos, son perfectamente funcionales en dicho primate.⁴⁰

Conceptos generales

El genoma humano está formado por ~3.000 millones de bases, estando concentrado en un <2% los ~20.000 genes identificados (y de estos genes un 5% codifican proteínas específicas del sistema inmune). El 98% restante forma parte del ADN no codificante, cuya función ha permanecido oscura durante largo tiempo (se le llegó a denominar "ADN basura"). Recientes desarrollos en genómica –muy especialmente tras el proyecto ENCODE- han demostrado lo erróneo de ese supuesto, ya que casi el 20% del genoma cumple funciones biológicas específicas, con lo que es mucho más frecuente el ADN no codificante con función biológica, que el codificante (lo que no excluye que muchas regiones del ADN ya no cumplan ninguna función biológica)⁴¹⁻⁴³.

Según los datos recientemente publicados del proyecto 1000 Genomas, el ADN de un sujeto al azar difiere en 4,1-5 millones de diferentes polimorfismos. De estas ~150 variaciones determinan el truncamiento de una proteína y ~10.000 que determinan en las proteínas la sustitución de un aminoácido. El 99,9% de estas diferencias se deben a polimorfismos de un solo nucleótido (SNP en inglés) y pequeñas inserciones-delecciones (indels), siendo los restantes debidos a grandes delecciones, en el ADN de repetición y un largo etcétera. La inmensa mayoría de los SNP son heredados de los progenitores ya que la tasa de sustituciones de un nucleótido

por otro en la línea germinal se ha estimado en 10^{-8} . Todo esto nos lleva a la dificultad que supone el estudio genético de esta enfermedad, ya que no es de momento factible explorar todos los polimorfismos y sus consecuencias.⁴⁴⁻⁴⁶

A nivel anecdótico, en relación con los estudios genéticos poblacionales y los realizados en la paleogenética, se ha sugerido que, entre los caucásicos, un 1-3% del genoma podría venir heredado del *Homo neanderthalensis* fruto del cruce con el *Homo sapiens* en Europa, del que habría tomado ciertas adaptaciones beneficiosas al nuevo entorno –sobre todo vinculado con queratinocitos-, pero también ciertos polimorfismos asociados con enfermedades inmunomediadas. Una de ellas sería una posible variante de riesgo para el LES, en concreto un polimorfismo de gen TNPO3^{47,48}.

Tipos de estudios

La investigación de la genética del LES se desarrolló con fuerza desde finales de la década de 1990. Se plantearon dos enfoques: el de genes candidatos y los análisis de ligamiento. Posteriormente se ha ido afinando tras la aparición de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), con lo que actualmente se han identificado unos 43 loci que podrían aumentar el riesgo de LES. No obstante, esos 43 loci parecen explicar menos del 15% de susceptibilidad genética de estos pacientes, por lo que hablamos todavía de un trabajo en desarrollo⁴⁹⁻⁵².

Estudios de ligamiento genético. Los estudios de ligamiento se basan en la identificación de segmentos de ADN que se “cotransmitan” con los genes responsables de la enfermedad. Esta “cotransmisión” acontece cuando el gen implicado se encuentra cerca del marcador estudiado, existiendo un ligamiento entre ambos (los marcadores distantes están sujetos a la segregación genética durante la meiosis). De esta forma, sin conocer la etiología de una enfermedad, si hacemos un mapeo amplio de dichos marcadores, se puede establecer en qué región se encuentra el gen responsable de una enfermedad genética simple. Sin embargo, en las enfermedades complejas y poligénicas como el LES, su potencia es menor y está sujeta a la aparición de falsos positivos. Incluso con sus limitaciones, múltiples estudios arrojaron luz sobre las posibles relaciones genéticas, usando como marcador los microsatélites. Los microsatélites o STR (del inglés *short tandem repeat*) son secuencias cortas de ADN (de 2 a 10 pares de bases y menores a 400bp) en regiones no codificantes que se repiten en tándem de forma consecutiva, de un par a cientos de veces constituyendo ~3% del genoma. Además, estos STR son muy polimórficos (encontrándose su variabilidad en el número de veces que se repite el tándem) de forma que fácilmente se pueden conocer ambos alelos del individuo. Los estudios de inicios del 2000, cubrieron el genoma completo con baterías que incluían 350-400 STR, con una distancia de ~10 cM en pacientes con LES y sus familiares. Uno de los problemas de este abordaje, es que cubren regiones amplias (en el humano 10 cM se corresponden con ~10 Mbp, un ~5-10% de la longitud de un cromosoma medio), por lo que los estudios de genes candidatos pueden encontrarse con el problema de determinar qué gen es el relevante dentro de esa amplia región. Esto es especialmente manifiesto en la región MHC donde se encuentra la mayor densidad de genes del genoma humano (~50 genes/Mbp, frente a los ~10 genes/Mbp de media), pero también en ciertas regiones de los cromosomas 12, 16 y X. Además, en una región pueden existir dos genes con efectos opuestos: por ejemplo, con un mapeo más fino, en la región de susceptibilidad 1q41 (llamada SLEB1) también se encuentran polimorfismos protectores, como

el encontrado en *TLR5* (c.1147C>T) que se comporta como factor protector frente al LES. E incluso más allá, en un mismo gen se podrían encontrar diferentes polimorfismos que podrían ser los unos protectores, predisponentes los otros⁵³⁻⁵⁶

Estudios de genes candidatos. Los estudios de genes candidatos se basan en el estudio de un gen en concreto, valorando sus polimorfismos en estudios casos-control. La selección del gen se basa, bien en lo plausible de su asociación con la enfermedad en estudio desde un punto de vista teórico o bien porque su asociación se sugiriese en un estudio de ligamiento. Así en el caso del LES, partiendo de la pérdida de tolerancia contra lo propio, se estudiaron los genes relacionados con la inmunidad adaptativa y regulación de la respuesta inmune, así como aquellos genes relacionados con los STR de susceptibilidad^{49,54}.

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Este tipo de estudio agnóstico (pues se parte sin hipótesis), permite estudiar miles de posibles polimorfismos en un individuo, haciendo uso de las mejoras en las técnicas de secuenciación y del uso del análisis bioinformático. No obstante, se enfrenta a diferentes dificultades teóricas. Por ejemplo, se han identificado ~85 millones de SNP, y de ellos solo ~20 millones aparecen en >0,5% de la población. Esto hace inabordable estudiar todos los SNP y, por lo general, sólo se estudian aquellas variantes comunes, presentes en >5% de la población por convención, lo que significa ~200.000-500.000 SNPs (muy por debajo de la variabilidad interindividual). Igualmente, el pequeño tamaño de las cohortes, que deben ser homogéneas desde el punto de vista étnico, así como los niveles de significación exigidos para la técnica ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) dificultan los análisis. A esto se suma el aún escaso conocimiento de las regiones no codificantes, así como el impacto que tiene la epigenética en esta enfermedad^{57,58}.

Genes asociados

Según los últimos metaanálisis de GWAS, se han identificado un total de 43 *loci* asociados de forma significativa con el LES (ver Tabla 2), de los cuales la mayoría (~75%) también se han asociado a otras enfermedades autoinmunes (organoespecíficas o sistémicas). Si excluimos los polimorfismos del MHC, sólo STAT4, TNFAIP3, IRF5, ITGAM y NCF2 superaron un OR de 1,5, y no parecen explicar por separado más del 1% de la susceptibilidad genética del LES. Como se comentó al inicio, el grado de asociación aumenta si se usan cohortes más homogéneas, hecho que acontece en los pacientes con antiDNA positivo, donde la asociación es más estrecha^{52,59,60}.

Por lo general, los genes identificados participan en el sistema inmune con una amplia representación de proteínas transductoras de señales, moduladoras de respuesta, coestimuladoras o mitógenos. No obstante, también se han identificado genes que en principio no cumplen funciones específicas del sistema inmune –autofagia, apoptosis, vías metabólicas...– por lo que crece el interés en conocer su posible papel fisiopatológico. En la Tabla 2 se muestra una relación de los polimorfismos identificados.

MHC. Se ha llamado al MHC el “centro del universo inmunológico”, conservado desde hace 500 millones de años en prácticamente todos los vertebrados –exceptuando algunos peces teleósteos–, supuso un paso imprescindible para el desarrollo del sistema inmune adaptativo, al determinar el TCR de los linfocitos T circulantes. A lo largo de la evolución se ha mantenido su alto grado de polimorfismo, y se han duplicado en número similar, entre 2-6 copias (en el

humano 6 MHC clásicos), lo que sugiere las ventajas del modelo. Los datos apuntan a que los MHC más promiscuos, capaces de unirse a más antígenos, facilitan los fenómenos de tolerancia centrales -pero con ello reducen la respuesta a patógenos-, mientras que los menos promiscuos serían mejores controlando infecciones pero más asociados con fenómenos autoinmunes, al no poder delecionarse las clonas autorreactivas a nivel tímico, esto que sería el caso de HLA-B5701 -poco promiscuo- que se encuentra asociado a los controladores de élite del VIH, pero presenta un riesgo aumentado de fenómenos autoinmunes, incluyendo las reacciones inmunoalérgicas al tratamiento antirretroviral^{61,62}.

En lo referido a la autoinmunidad, se postulan varias posibilidades -no excluyentes entre sí-. La promiscuidad antigénica antes expuesta, la estabilidad del complejo (ciertos MHC, aun siendo capaces de unirse a multitud de secuencias, solo serían estables con un número reducido de ellos) o polimorfismos en los genes que regulan su expresión en membrana. Todo ello llevaría a la baja expresión de esos antígenos en el timo, con lo que la probabilidad de que linfocitos T autorreactivos escapasen de la delección clonal sería mayor^{63,64}.

La asociación entre las enfermedades autoinmunes y el MHC suele ser moderada a excepción de HLA-B27 en la espondilitis anquilosante donde la OR ~90, pero en la que posiblemente participan otros mecanismos fisiopatológicos adicionales a los expuestos (p. ej. la respuesta a proteínas desplegadas). En el caso del LES, las relaciones más estrechas se han observado con HLA-DR2 y HLA-DR3 en población caucásica, con OR~2-3, y en menor medida HLA-DQA1 o HLA-DQB1. Estos MHC, no solo se han relacionado con el riesgo de enfermedad, sino con el desarrollo de determinadas manifestaciones de la enfermedad, tales como la nefropatía o con la aparición de un cierto tipo de autoanticuerpo. También algunos MHC clase I, como HLA-B7 o HLA-B18 se han relacionado con un mayor riesgo de LES, y por el contrario HLA-B40 como un posible factor protector. Recientemente también se han identificado polimorfismos en genes reguladores de la expresión de MHC (región HLA-D) como patogénicos^{39,64,65}.

Complemento. Entre los genes del complemento -especialmente los de fases tempranas- se encuentran los más estrechamente relacionados con el LES, llegando a presentar OR superiores a 5. En concreto, ciertos polimorfismos de los genes que codifican C1q (fundamental para la eliminación de células apoptóticas), si se presentan en homocigosis determinarán que ~92% de los pacientes desarrollaran LES, lo que representa la asociación genética más estrecha (pero muy infrecuente) para el LES, y se ve respaldada en modelos *knockout* para C1q. Del mismo modo, un 33% de los pacientes con déficit de C2 (la más frecuente de las deficiencias congénitas del complemento) desarrollarán un LES. La relación con C4B es menos estrecha, pero igualmente determina un riesgo 6 veces superior de desarrollar un LES.^{66,67}

Retrovirus endógenos. Son secuencias inactivas remanentes de genomas virales fruto de repetidas infecciones de virus desaparecidos -a excepción del retrovirus del Koala, no se ha documentado el proceso de endogenización de un genoma viral- lo que les ha llevado a representar el 7-8% del genoma humano, superando en varias veces a las regiones codificantes. Ciertos polimorfismos o modificaciones epigenéticas podrían facilitar la expresión de alguno de sus elementos siendo con ello un posible precipitante de fenómenos autoinmunes. Estas regiones, por ser repetitivas y por la cobertura parcial de los GWAS, no son completamente

exploradas con estos estudios. Sin embargo, cada vez más datos apuntan a su función fisiológica, es decir, ciertas secuencias víricas han sido adoptadas por nuestro genoma con una función reguladora, especialmente promotora y potenciadora, así como ciertas secuencias peptídicas. Como ejemplo de esto último, la *sincitina* es una proteína viral domesticada cuyo efecto inmunomodulador se ha usado en la tolerancia al sincitiotrofoblasto placentario. Recientemente, ciertos polimorfismos en segmentos retrovirales (HERV-K18, HRES-1, ERV-3, HERV-E 4-entre otros) se han relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. En el caso de el LES, se ha sugerido que estos elementos retrovirales (integrados hace más de 45 millones de años), podrían participar en la patogenia al incrementar la secreción de IFN ante una infección viral. Concretamente serían las llamadas regiones *Alu* las que al ser identificadas por los sensores de ARN intracelulares –entre ellos Ro60- inducirían la producción de interferón mediado por la participación de TLR7. ⁶⁸⁻⁷⁵.

Locus	Odds ratio (IC95%)	Cr	SNP	Función del gen
<i>MHC III</i>	2,28 (2,15–2,42)	6	rs1270942	Codifica proteínas del complemento como C2 y C4 o citoquinas como TNFa
<i>SMG7, NCF2</i>	2,10 (1,95–2,26)	1	rs17849501	NCF2: Explosión oxidativa del neutrófilo. Su mutación se asocia a la Enf. Granulomatosa crónica.
<i>IRF5</i>	1,92 (1,81–2,03)	7	rs10488631	Transcripción inducida por virus de genes como IFNa y IFNb .
<i>TNFAIP3</i>	1,83 (1,65–2,02)	6	rs6932056	Modula respuesta vía NFkB. Su mutación se ha relacionado con un cuadro Behçet-like.
<i>STAT4</i>	1,73 (1,65–1,81)	2	rs11889341	Transduce la señal de IL-12. Fundamental para compromiso Th1.
<i>ITGAM</i>	1,71 (1,61–1,81)	16	rs34572943	CD11b una subunidad del receptor del complemento 3, fundamental en la adhesión leucocitaria, migración tisular y fagocitosis
<i>TCF7, SKP1</i>	1,45 (1,32–1,58)	5	rs7726414	Participa en la diferenciación a linfocito T desde timocitos.
<i>PTPN22</i>	1,43 (1,34–1,53)	1	rs2476601	Fosfatasa que modula respuesta linfocitaria.
<i>TNIP1</i>	1,38 (1,32–1,45)	5	rs10036748	Relacionado con TNFAIP3, modula la via NF-kBy MAPK.
<i>IKZF3</i>	1,35 (1,22–1,49)	17	rs2941509	Diferenciación, proliferación y maduración del linfocito B. Apoptosis del linfocito T. Modelos animales knockout para el gen desarrollan LES.
<i>IRAK1, MECP2</i>	1,31 (1,22–1,40)	X	rs1734787	Quinasa asociada al receptor de IL-1 y receptores Toll-like. Fundamental en la activación del sistema inmune innato.
<i>BLK</i>	1,29 (1,22–1,37)	8	rs2736340	Participa en la activación del linfocito B.
<i>UBE2L3</i>	1,27 (1,21–1,33)	22	rs7444	Ubiquitina
<i>MIR146A</i>	1,26 (1,21–1,31)	5	rs2431697	MicroRNA, inhibe TNFa y moléculas adaptadoras de receptores de IL-1 y TNF
<i>IRF8</i>	1,25 (1,19–1,32)	16	rs11644034	Transcripción inducida por virus de genes como IFN.
<i>PLD2</i>	1,25 (1,16–1,35)	17	rs2286672	Fosfolipasa con muy diversos efectos que van desde el tráfico de vesículas, transducción de señales a control de la mitosis.
<i>CD44</i>	1,24 (1,19–1,29)	11	rs2732549	Activación, migración y formación de linfocitos. Receptor del hialuronato.
<i>IKZF2</i>	1,24 (1,17–1,31)	2	rs3768792	Participa en linfopoyesis. Necesario para Tregs. Modelos knockout desarrollan autoinmunidad.
<i>TYK2</i>	1,24 (1,17–1,31)	19	rs2304256	Codifica proteínas JAK, acopladas al receptor de las citoquinas como IFNa, IL-6 o IL-12. Posiblemente inductoras de IFN tipo I. Su mutación provoca una inmunodeficiencia celular moderada y en ocasiones superponibles al síndrome HiperIgE (o de Job).
<i>DHCR7, NADSYN1</i>	1,23 (1,18–1,29)	11	rs3794060	Metabolismo del colesterol y derivados nicotínicos.
<i>IRF7</i>	1,23 (1,15–1,31)	11	rs12802200	Transcripción inducida por virus de genes como IFN.

<i>TNFSF4</i>	1,22 (1,17–1,27)	1	rs704840	OX-40L, participa en activación del linfocito B.
<i>PRDM1, ATG5</i>	1,21 (1,15–1,27)	6	rs6568431	Autofagia.
<i>CIITA, SOCS1</i>	1,21 (1,15–1,26)	16	rs9652601	CIITA: Controla la expresión de MHC-II. Su mutación determina la inmunodeficiencia del síndrome del linfocito desnudo tipo 2. SOCS1: Retroalimentación negativa ante citoquinas inflamatorias, atenuando su efecto por medio de la vía JAK/STAT.
<i>BANK1</i>	1,20 (1,15–1,25)	4	rs10028805	Participa en la señalización del receptor del linfocito B.
<i>CSK</i>	1,19 (1,14–1,24)	15	rs2289583	Modula activación y proliferación de los linfocitos. Bloquea cascada de quinasas de receptores B y T.
<i>IKZF1</i>	1,18 (1,13–1,24)	7	rs4917014	Participa en el desarrollo de linfocitos T y B. Puede promover células dendríticas plasmocitoides.
<i>ABHD6, P XK</i>	1,17 (1,13–1,22)	3	rs9311676	Hidrolasa de acilglicéridos.
<i>SLC15A4</i>	1,17 (1,12–1,21)	12	rs1059312	Transportador de oligopéptidos.
<i>IL10</i>	1,17 (1,11–1,24)	1	rs3024505	Citoquina antiinflamatoria
<i>LYST</i>	1,16 (1,11–1,22)	1	rs9782955	Trasporte lisosomal. En leucocitos participa en la fagocitosis (su mutación provoca el síndrome de Chédiak–Higashi)
<i>FCGR2A</i>	1,16 (1,11–1,21)	1	rs1801274	Receptor de Fc de inmunoglobulinas, participando en eliminación inmunocomplejos
<i>WDFY4</i>	1,16 (1,10–1,22)	10	rs2663052	-
<i>IFIH1</i>	1,15 (1,11–1,20)	2	rs2111485	Helicasa RNA de función antiviral. Su mutación se asocia con el síndrome de Aicardi–Goutières
<i>CXorf21</i>	1,15 (1,10–1,21)	X	rs887369	-
<i>JAZF1</i>	1,14 (1,10–1,19)	7	rs849142	Represión transcripcional. Posible papel sobre metabolismo lipídico y glucídico.
<i>ARID5B</i>	1,14 (1,10–1,19)	10	rs4948496	Participa en el crecimiento y maduración de los linfocitos B.
<i>ETS1, FLI1</i>	1,14 (1,10–1,19)	11	rs7941765	Diferenciación y supervivencia de linfocitos especialmente.
<i>UHRF1BP1</i>	1,14 (1,09–1,19)	6	rs9462027	Proliferación celular. Actúa frenándola.
<i>RAD51B</i>	1,14 (1,09–1,19)	14	rs4902562	Reparación de roturas de doble cadena del ADN.
<i>IL12A</i>	1,14 (1,09–1,18)	3	rs564799	Subunidad IL12, proinflamatorio, promotor vía Th1.
<i>SH2B3</i>	1,13 (1,08–1,18)	12	rs10774625	Desarrollo y proliferación linfocitaria. Acopla el receptor del linfocito T con las vías de la fosfolipasa C y fosfatidilinositol-3 quinasa.
<i>SPRED2</i>	1,10 (1,05–1,16)	2	rs6740462	Proliferación celular. Regula la vía de MAPK.

Tabla 2 - Se presentan los polimorfismos (su número de identificación rs#), el cromosoma, el gen, la odds ratio para el desarrollo del lupus, y de forma breve que función específica cumplen en el sistema inmune, o de no ser así en que otro mecanismo celular está implicado. Tomado de Bentham et al⁵²

EPIGENÉTICA

La genética parece ser una condición necesaria pero no suficiente, como se puede observar en la concordancia entre hermanos gemelos monocigóticos del 25-33%, que, si bien es superior a la descrita para artritis reumatoide, diabetes tipo 1, o esclerosis múltiple, implica la participación de otras fuerzas en la aparición de la enfermedad. Además, en los estudios de migraciones -método frecuente para demostrar el efecto ambiental- se ha observado una menor prevalencia de LES en los africanos que en afroamericanos o en africanos emigrados a Reino Unido lo que parece ir en contra del *efecto del inmigrante sano*. Aún existe controversia sobre si estas diferencias pueden deberse a un infradiagnóstico en los países de origen o si, por el contrario, responde a actores ambientales –como la exposición al *Plasmodium*-, pero en su conjunto parecen señalar la relevancia de la epigenética en esta enfermedad. A ello hay que añadir por último, la aparición de cuadros de LES con el uso de ciertos fármacos con conocido efecto sobre los mecanismos de regulación génica^{14,38,76–79}.

Conceptos generales

Al completarse el *Proyecto Genoma Humano*, se hizo patente que la genética no era capaz explicar gran cantidad de enfermedades con un claro sustrato hereditario. De algún modo ciertos factores externos podían modificar la expresión de ciertos genes sin modificar la secuencia de ADN, dirigiendo las miradas entonces a la epigenética. Esta rama del conocimiento centra su estudio en los mecanismos que llevan a la expresión de diferentes genes. De sus características más relevantes destacan: es sensible al medio ambiente, son modificaciones reversibles, pueden ser heredables y son específicas de cada línea celular.

Las modificaciones epigenéticas son específicas de la línea celular, determinando que gen se expresa en cada momento, y sólo así se explica qué dos células (una neurona y un queratinocito, por ejemplo) expresen proteínas tan diversas aun teniendo la misma dotación genética. Estas modificaciones son reversibles, y si bien los fenómenos de desdiferenciación y transdiferenciación no son mecanismos fisiológicos en el humano, ciertos genes pueden expresarse o dejar de hacerlo bajo una determinada presión ambiental. Es particularmente interesante, que estas modificaciones se pueden producir durante la etapa fetal y heredar a la descendencia, lo que está dando lugar a múltiples hipótesis que van de la relación entre las hambrunas de mediados del siglo XX y la actual epidemia de síndrome metabólico, o el posible impacto del DDT en la fertilidad de las nuevas generaciones.^{80,81}

Existen múltiples mecanismos que regulan la expresión génica, y que empiezan a ser ahora comprendidos:

Metilación del ADN. Las regiones donde se hallan los promotores de los genes, son ricas en los dinucleótidos citosina-guanina constituyendo las denominadas *islas CpG*. En dichas islas se pueden producir fenómenos de metilación por medio de la enzima DNMT1, lo que conlleva al silenciamiento génico. Esto es porque dicho metilo dificulta la unión del promotor con sus factores de transcripción o bien el reclutamiento de complejos proteicos -MBP- que modifican las histonas y la ultraestructura de la cromatina. Además de los fenómenos directos sobre la transcripción, intervienen en la organización territorial de la cromatina. Estos mecanismos subyacen para la síntesis/silenciamiento de genes tejido-específicos, así como para la inactivación del segundo cromosoma X en las mujeres⁸².

Modificación de las histonas. Las histonas juegan un papel fundamental tanto en el plegamiento del ADN como en los fenómenos de regulación, reparación y replicación génica. En torno a 150bp de ADN se enrollan alrededor de un octámero de histonas constituyendo el nucleosoma. Un nucleosoma se separa del siguiente por 50 bp de ADN, encontrándose por lo general los promotores en estas regiones. Diversas modificaciones -entre las que están la acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación o SUMOilación- determinan diversos cambios en la estructurales, que permite la mayor o menor expresión del gen contenido, por ejemplo, la acetilación de la histona favorece la transcripción del gen subyacente –pierde parte de su carga positiva, y debilita su unión con el cargado muy negativamente ADN-.⁸⁰⁸³

Posicionamiento nucleosómico y ultraestructura cromosómica. La localización del nucleosoma a lo largo de la secuencia puede determinar su efecto sobre la transcripción del gen si se encuentra sobre los sitios de inicio de transcripción. Además, la cromatina no se encuentra distribuida de forma aleatoria en el núcleo, sino que está organizada en diferentes regiones. Por lo general la heterocromatina se encuentra en zonas periféricas, mientras que la eucromatina se halla en el centro del núcleo. La ubicación del nucleosoma va a determinar que pueda entrar en contacto con el factor de transcripción correspondiente, así como con los complejos proteicos para la transcripción. Varios genes vecinos espacialmente –aun de diferentes cromosomas- se benefician de la transcripción de uno de ellos, que recluta la maquinaria necesaria.⁸⁰⁸³

ARNs interferentes (ARNi): Como se expuso antes, la mayor parte del genoma no es codificante (no se traduce en proteínas) a pesar de lo cual tiene función biológica, como es el caso de los ARNi. Entre ellos, destacan los microARN y los ARN cortos de interferencia. Se trata de secuencias cortas de ARN, por lo general 20-25bp, capaces de unirse específicamente a ciertas secuencias de ARN mensajero, para reclutar posteriormente complejos proteicos citoplasmáticos que la llevan a su degradación, evitando con ello su traducción a proteínas. Además, también son capaces de actuar pretranscripcionalmente, regulando otros mecanismos epigenéticos como la modificación de las histonas. Su función original parece haber sido la defensa frente a genomas virales y transposones en eucariotas (aún es un mecanismo fundamental en plantas); actualmente han evolucionado al punto en que ~1000 microRNA puedan regular casi el 50% de la transcripción de nuestro genoma. Pueden ser detectados en plasma y orina (en proporciones bajas) y se postulan como una posible vía terapéutica, aunque su corta vida media sea limitante^{84,85}.

Implicación en el LES

Metilación CpG. El papel de la metilación del ADN en la autoinmunidad comienza a conocerse hace tres décadas. Ciertos compuestos que son capaces de inhibir la metilación del genoma, tales como hidralazina, procainamida o 5-azacitidina pueden inducir *in vitro* autorreactividad en linfocitos CD4+ -,o, al menos, independientes del antígeno-. A esto se sumaba la creciente bibliografía que desde 1960 describe cuadros similares al LES al administrarse estos fármacos. Pocos años más tarde se demostró que los linfocitos de pacientes con LES presentaban niveles de metilación inferiores a los de la población sana. Al comparar gemelos monocigóticos discordantes para diversas EAS –LES, dermatomiositis y artritis reumatoide- se evidenció que solo en los linfocitos de pacientes con LES se observaba un patrón de metilación diferente entre los hermanos. Destaca en éste y otros estudios el papel del

cromosoma X (en las mujeres uno está ampliamente metilado para inactivarlo). Una eventual demetilación de dicho cromosoma permitiría la transcripción al alza de algunos genes fundamentales en la coestimulación del linfocito B, como el CD154 (o CD40L), que podría explicar el riesgo aumentado de LES en las mujeres. Esta idea se ve apoyada por la observación de que los hombres con 47 XXY presentan un riesgo similar a las mujeres de desarrollar LES (~14 veces más que los 46XY), y que las mujeres con trisomía 47XXX presentan un riesgo 2,5-3 veces mayor de desarrollar LES que las diploides 46XX, lo que sugiere una relación dosis-dependiente. El número de genes con un patrón diferencial de metilación crece cada día y según algunos estudios supera a los miles. En el LES la liberación de ADN hipometilado (tras la necrosis o NETosis) sería un fuerte estímulo inflamatorio mediado por TLR9. Se resumen los principales hallazgos descritos en la Tabla 3^{82,86-94}.

Histonas. Se ha hecho evidente que las histonas no son meras empaquetadoras de la cromatina, si no que juegan un papel central en la transcripción y reparación del ADN. Progresivamente se van conociendo más mecanismos de regulación transcripcional. Sin embargo, su papel en la autoinmunidad y particularmente en el LES es poco conocido. Existen datos que orientan hacia una hipoacetilación global de H3 y H4 en el LES, y una relación con el grado de actividad. Además, en modelos animales con LES, el tratamiento con inhibidores de la decetilasa mejoraba el grado de afectación renal y la supervivencia de los ratones. En humanos se ha observado que el micofenolato aumenta la acetilación de H3/H4, relacionándose con una reducción en la transcripción de CD40L⁹⁵⁻⁹⁷.

MicroARN. Como se comentó previamente, podrían orquestar el resto de señales epigenéticas. Si bien es un campo de investigación medianamente reciente (la descripción de los ARNi fue en 1998), cada vez más estudios sugieren su implicación en la autoinmunidad. Así en el LES se ha sugerido que miR-21 y miR-148 podrían ser los responsables de la hipometilación global del ADN, tanto por efecto directo como por medio de DNMT1. El número de diferentes microARN implicados es cada vez mayor, ya sea por exceso (miR-21, miR-148a, mi-126, miR-155) o por defecto (miR-146a, miR-125a). Globalmente se cree que, además de mediar en la hipometilación del ADN, pueden interferir directamente sobre los fenómenos de activación y proliferación leucocitarios. Se ha sugerido que diferentes patrones de microARN se asociarían con una diferente expresión clínica. Esto sumado a la posibilidad de detectarlos en plasma y orina ha abierto la puerta a su uso como marcador de la enfermedad. También podrían serlo del daño tisular, sugiriéndose miR-130b-3p como marcador precoz de nefropatía, relacionado con proteinuria y daño renal al mediar la transición epitelio mesenquimal en las células tubulares, favoreciendo la fibrosis tisular^{82,95,98 99}.

Mecanismo	Datos observados
Hipometilación de CpG	<ul style="list-style-type: none"> • Global de linfocitos CD4+ y neutrófilos. • Global de cromosoma X • Genes relacionados con la activación/coestimulación linfocitaria: CD9, CD11a, CD70, CD154 (CD40L) • Otros genes relacionados con autoinmunidad: IL4, IL6, IL17, STAT5, IFN, MMP9, MMP14, PDGRFA, BST2, NLRP2, SR1P3 • Reguladores metilación: GADD45A • Reguladores NETosis: RAC1 • ARN ribosomales 18 y 28S. • Fármacos que bloquean metilación inducen LES
Modificaciones en las histonas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacetilación global en linfocitos CD4+ • Hipometilación global en linfocitos CD4+ • H3K4me3 en linfocitos y neutrófilos • Hipoacetilación de H3 correlacionada con SLEDAI • Genes afectados: IFNG, IL10 y CD154 (CD40L) • Acetilación mejora la supervivencia en modelos • Micofenolato aumenta acetilación en humanos
microARN	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ miR-21 y miR-148 => hipometilación del ADN • miR-155 se correlaciona con SLEDAI • ↑ mir21 => ↑ CD70 y CD11a • ↓ miR-146a => ↑ IFN tipo I • ↑ miR-155 => ↑ IL-2

Tabla 3 - Se presentan algunas de las alteraciones epigenéticas descritas en relación con el LES. Para más información consultar el texto.

FACTORES AMBIENTALES

Respaldan el papel de ciertos factores ambientales la falta de concordancia, los cambios en la incidencia del LES temporales –en algunos casos al alza, en otros a la baja- o según la latitud. Estos factores, al interactuar sobre una base genética determinada sirven como iniciadores o perpetuadores de la respuesta autoinmune. Otros datos –aunque no sin cierta controversia- son las grandes diferencias de prevalencia observadas entre los pobladores de África Occidental y los afroamericanos, y la posibilidad de ciertos fenómenos de pleiotropía antagonista en los que ciertas presiones ambientales pueden haber promocionado ciertos genes de riesgo por proteger frente a endemias locales –p.ej. el papel protector de polimorfismos de FCGR2B frente a *Plasmodium* y de riesgo para LES^{78,100,101}.

Determinar qué factores ambientales pueden participar en el desarrollo de LES es complejo. Primero porque la fuerza de la asociación no suele ser elevada –lo que al igual que en el caso de la genética nos lleva a la participación de varios posibles factores-. Segundo por la cronología de la enfermedad –ya que los autoanticuerpos aparecen años antes de la enfermedad, lo que pueden pasarse por alto exposiciones antiguas-.

Fármacos

Desde hace más de 50 años se conoce una serie de fármacos capaces de inducir cuadros similares al LES, siendo los más destacados la procainamida y la hidralazina. Ambos fármacos interfieren con el funcionamiento de la DNMT1, que, como dijimos antes, tiene un papel central en la metilación del ADN con el consiguiente silenciamiento génico, y son los que muestran una asociación más estrecha con la aparición de cuadros autoinmunes, demostrada en estudios prospectivos de pacientes en tratamiento con dichos fármacos. Hasta un 20% de los pacientes con procainamida y un 10% con hidralazina desarrollarán un cuadro de DIL -y presentarán ANA positivos en torno a tres cuartas partes y la mitad respectivamente-. Se estimó que el DIL podría representar el 10-12% de algunas series de LES, si bien con el menor uso de ambos fármacos probablemente se esté reduciendo dicho porcentaje. Recientemente surgieron dudas acerca del uso de anti-TNF –pues más de la mitad desarrollaban ANA, y en ocasiones antiADN. Sin embargo, la aparición de DIL se ha estimado de 0,2-1% en esta población.¹⁰²⁻¹⁰⁴

El DIL guarda ciertas diferencias significativas con respecto a los casos de LES. Por un lado, afecta por igual a hombres y mujeres, que suelen ser de más edad y es más frecuente en caucásicos que en afroamericanos. El cuadro suele ser más leve (muy rara vez es fatal) y la afectación renal y neurológica son poco frecuentes (<10% de los casos). Del mismo modo, la afectación cutánea y mucosa es diferente a la del LES. Al igual que en este último, la presencia de ANA es casi universal, pero lo hace a expensas de anticuerpos antihistona principalmente, mientras que otros marcadores serológicos como los anticuerpos antiADN (de doble cadena), los antiSm o la hipocomplementemia son extraños –a excepción de los asociados a anti-TNF que se asemejan más serológicamente al LES-. El diagnóstico se apoya en la clínica compatible con el antecedente de uso de un fármaco relacionado con DIL (ver Tabla 4) y que se ha utilizado durante más de un mes, por lo general, entre 6 y 24 meses-.^{102,103}

Fármacos	
Alto riesgo	Hidralazina, Procainamida
Moderado riesgo	Isoniazida, Quinidina, Sulfadiazina.
Bajo riesgo	Metil-dopa, clorpromazina, carbamazepina, propiltiouracilo, penicilamina y captopril.
Muy bajo riesgo	Minociclina, Fenitoina, Valproato, Atenolol, Labetalol, Simvastatina, Atorvastatina, Interferón-a, Infliximab, Etanercept.

Tabla 4 - *Algunos de los fármacos que se han relacionado con la aparición de DIL. Se presentan sólo algunos casos representativos en la categoría 'muy bajo riesgo'. Tomado de Araujo et al.¹⁰².*

Sílice

Es uno de los factores de los que existe más información. Los estudios epidemiológicos han mostrado un incremento de la incidencia de ~2-24 veces la población general, y una mortalidad 6 veces superior por enfermedades musculoesqueléticas, a lo que hay que añadir datos que sugieren un efecto dosis-dependiente. Un estudio realizado en nuestro centro por *Sánchez Román et al.* señalaba que, de 50 pacientes con exposición ocupacional a la sílice, el 72% eran ANA-positivos, el 64% tenían una enfermedad autoinmune y un 16% presentaban LES o un síndrome de superposición, lo que suponía 10 veces la prevalencia esperada. Los datos se ven apoyados por estudios *in vitro* e *in vivo* que demuestran que las partículas de sílice inducen la producción de IL-1 y TNF α , y en ratones susceptibles la exposición al sílice aumenta la producción de autoanticuerpos, inmunocomplejos y el daño glomerular. Los implantes

mamarios están relacionados con lo anterior, debido a que la silicona está compuesta por polímeros ricos en silicio (R_2SiO , donde R es un grupo etilo, metilo o fenol). Los datos con este último compuesto en modelos animales indican cierto efecto sobre el sistema inmune. También existen casos comunicados y pequeñas series de fenómenos autoinmunes, y casos graves en relación con la rotura de éstos. No obstante, los datos actuales no permiten establecer relación entre dichos implantes y el desarrollo de la enfermedad.^{105–108}

Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta (UV), en particular las longitudes de onda comprendidas en UV-A y UV-B, se han relacionado con los brotes de la enfermedad desde la década de 1960. Exposiciones moderadas a esta radiación precipitan la apoptosis –y si son elevadas la necrosis- de queratinocitos de la piel, que en los pacientes predispuestos pueden desencadenar una cascada de citoquinas proinflamatorias y precipitar un brote de LES –como comentaremos bajo el epígrafe de fisiopatología-. A nivel epidemiológico el grado de exposición a radiación UVB ha sido propuesto para explicar en parte las diferencias de mortalidad por LES a lo largo de la geografía de EEUU.^{109–112}

Microbios

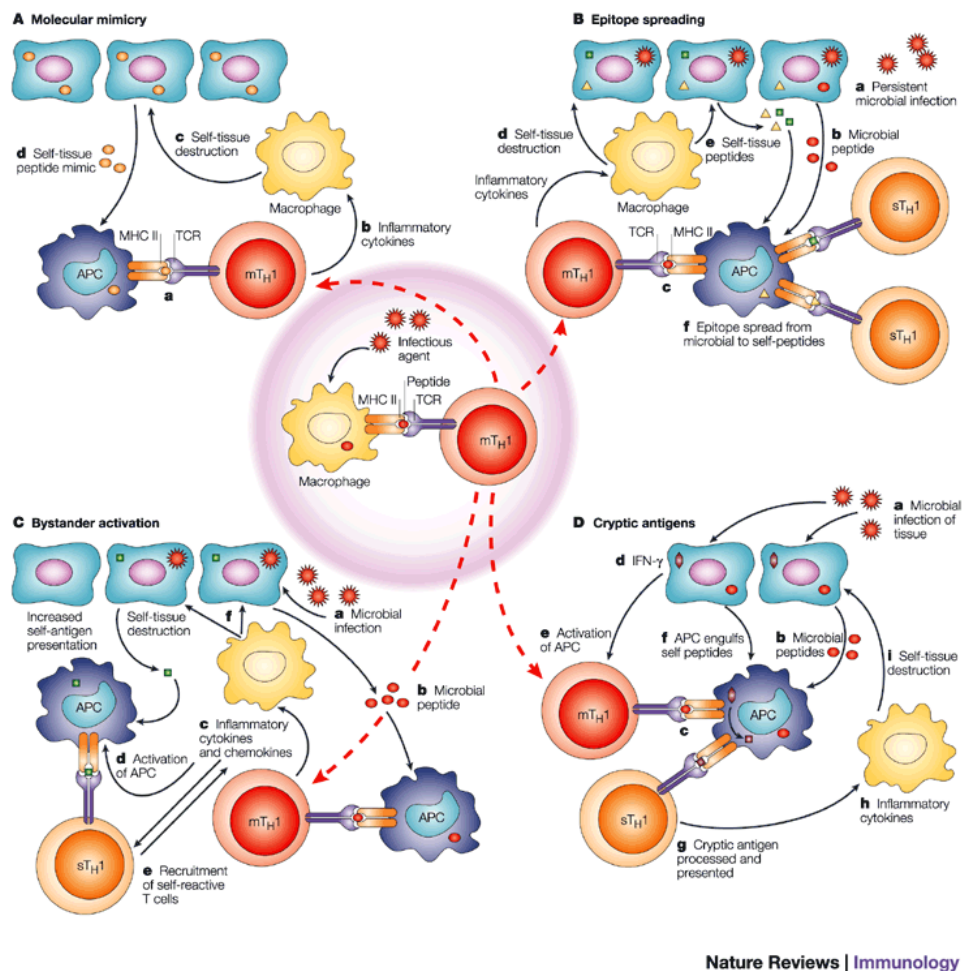
Cada vez se presta más atención al complejo papel que pueden presentar los patógenos y la microbiota intestinal en las enfermedades autoinmunes, bien previniendo su aparición, bien precipitándola.¹¹³

Se ha descrito un incremento en la incidencia de enfermedades inmunomediadas, desde mediados del siglo XX, que coincide temporalmente con una caída marcada de las enfermedades infecciosas en el mundo desarrollado –programas de vacunaciones, potabilización, etc.-. Esto llevó a sugerir una relación de causalidad entre ambos eventos, conocida como la *hipótesis de la higiene*. Según ésta, la desaparición de microbios patógenos o comensales –especialmente durante la infancia - favorecería la vía Th2 frente Th1, haciendo a los individuos propensos a alergias y autoinmunidad. Esta hipótesis se está viendo últimamente respaldada por ciertos datos experimentales que podrían dar un sustento molecular a la misma (por ejemplo, en modelos murinos la presencia de IFN tipo I durante el curso de una infección en la infancia favorece el paso de células T *naïve bystander* a Tregs, lo que evitaría su posterior activación contra autoantígenos). Esta propuesta, se ha visto complementada con la *hipótesis de la microbiota* -en auge actualmente gracias al desarrollo de nuevas técnicas de metagenómica- según la cual, las cerca de 100 trillones de bacterias que pueblan nuestro tubo digestivo –incluso en el interior de tejidos linfoides intestinales-, pueden interactuar con el sistema inmune y moldear funciones tales como la reparación tisular y la respuesta inmune, lo que llevaría a que la relación que establecemos con ellas se relaciona con la salud o la enfermedad del individuo.

^{114–120}

Por el contrario, dependiendo del tipo de microorganismo, del momento y del sustrato genético del sujeto; los microbios pueden ejercer un papel diametralmente opuesto, siendo piezas claves en la instauración de la autoinmunidad. Son buenos ejemplos la infección estreptocócica y su relación con la fiebre reumática o ciertas infecciones (principalmente *Campylobacter jejuni*, pero también virus la gripe, CMV, Dengue, Chikungunya o recientemente el Zika) y el síndrome de Guillain-Barré. Existen una serie de mecanismos básicos no excluyentes

por lo que puede suceder (ver Ilustración 1): a) activación de linfocitos espectadores (bystander) b) Expansión del epítipo c) mimetismo molecular d) superantígenos y e) exposición a autoantígenos crípticos, remitiendo a la bibliografía referenciada para mayor detalle. El papel de los TLR como nexo entre patógeno y las inmunidades innata y adaptativa parece ser central en el LES¹²¹⁻¹²⁵



Nature Reviews | Immunology

Ilustración 1- Mecanismos por los que los patógenos pueden precipitar autoinmunidad (Tomado de Vanderlugt y Miller)¹²³

Virus. Son los patógenos más estrechamente relacionados con el LES. Sin duda el más estrechamente vinculado es el Virus de Epstein-Barr, tanto en modelos animales como por estudios epidemiológicos, sugiriéndose como mecanismos subyacentes: el mimetismo molecular (homología entre el antígeno viral EBNA-1, Sm y Ro), las alteraciones en los puntos de control de proliferación y apoptosis del linfocito infectado, así como la expansión del epítipo. El citomegalovirus se ha relacionado por estudios epidemiológicos con el LES, como posible precipitante, y asociado con manifestaciones vasculares (Raynaud). En el caso del parvovirus B19 la relación es más dudosa, pues los datos son contradictorios, si bien es cierto que pueden confundirse inicialmente ambas patologías. Al respecto del virus de hepatitis C, los datos son escasos, aunque algunos estudios epidemiológicos sugerían una cierta asociación con el desarrollo del LES. El VIH se asocia a la presencia de anticuerpos antinucleares y antifosfolípidos (23% de los casos y 36-67% respectivamente), sin que se relacione esto con la aparición de LES, y en los casos en que se

desarrolla la enfermedad se describen formas leves. También se ha postulado el posible papel de los retrovirus endógenos en el LES (8% de nuestro genoma). Así la traducción de proteínas virales –antes silenciadas- tales como las de la envoltura y cápside de HERV-E pueden iniciar una respuesta inmune, que por mimetismo molecular acabe determinando anticuerpos frente a Sm o U1-RNP. Por último, en el polo opuesto se encontraría el virus de la hepatitis B, que según algunos estudios epidemiológicos podría ser un factor protector frente al desarrollo de la enfermedad^{114,126–132}.

Bacterias. Un buen número de estudios apuntan a que la interacción entre bacterias y los receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmune (especialmente TLR2 y TLR4) podrían ser un punto clave en la instauración de la enfermedad. Así, en modelos animales de LES, la severidad de la enfermedad era menor en ratones criados en un ambiente libre de gérmenes y una dieta libre de PAMPs. Explorando el papel de la microbiota en el LES, se ha señalado la abundancia de *Bacteroidetes* o escasez de *Lactobacillus* como situaciones favorecedoras de la enfermedad. También la enfermedad periodontal podría ser un factor precipitante o perpetuador de la enfermedad, actualmente en estudio. En el otro extremo se situaría el *Helicobacter pylori*, que se ha sugerido podría tener un papel protector^{113,114,133,134}.

Protozoos. En modelos murinos de nefritis lúpica el *Toxoplasma gondii* reduce la proteinuria y la mortalidad así como IFN γ e IL-10. Aún más se ha sugerido el papel protector del *Plasmodium* frente al desarrollo del LES, tanto mediante modelos animales como por estudios epidemiológicos. De hecho, la malaria podría haber seleccionado la presencia de ciertos polimorfismos protectores frente a ella, pero predisponentes para el LES, como en el caso de la FCGR2B (Ile231Thr).^{78,100,114,135}

Helmintos. Casi desaparecidos en el mundo desarrollado, siguen presentes en el 25-37% de la población mundial. Se postula que la coevolución con nuestros parásitos intestinales habría llevado a los helmintos a desarrollar mecanismos para inmunomodular a su hospedador sin tener consecuencias devastadoras sobre el mismo. Con el tiempo, y dada la práctica universalidad de dichos patógenos en los humanos, estas sustancias helmínticas habrían formado una pieza más del sistema inmune que, al erradicarse la infección, ocurriría la pérdida de los ‘viejos amigos’ que modulaban la respuesta. La mayoría de los estudios –incluyendo ensayos clínicos con el uso de helmintos en humanos- se han centrado en la enfermedad inflamatoria intestinal –con resultados discretos-. Pero referido al LES disponemos al menos de un estudio a nivel experimental en que se ha observado que la infección por *Schistosoma* en ratones MLR/lpr con nefritis lúpica, inducía un cambio de Th1/Th2 induciendo un cambio de glomerulonefritis proliferativa difusa a una membranosa.^{135–138}

Pesticidas, hidrocarburos y anilinas.

Pesticidas: Si bien el uso de ciertos pesticidas se han asociado a un mayor riesgo de LES y a la aparición de títulos bajos de ANA (~1:40), los estudios son inconsistentes y de pequeño tamaño. Dado que hay un gran número de pesticidas a los cuales los individuos están expuestos –herbicidas, insecticidas, fungicidas- ,de muy diversa composición química, es difícil establecer nexos causales. No obstante el -ya prohibido- DDT puede jugar algún papel en el desarrollo del LES, como así lo sugieren los modelos animales en los que estos compuestos o sus derivados aceleraron la aparición de la enfermedad o pequeños estudios observacionales en humanos en

los que los metabolitos del DDT –DDE de vida media muy larga- estaban presentes en niveles mayores en casos que en controles, y con ciertas modificaciones en las subpoblaciones linfocitarias expuestas a los mismos que podrían favorecer la aparición de la enfermedad^{81,139-142}.

Hidrocarburos. Diferentes elementos como el tricloroetileno, los policlorobifenilos (PCB), policlorodibenzofuranos (PCDF) y las policlorodibenzodioxinas (PCDD) -usados durante muchos años como retardantes de llama en la industria- fueron prohibidos en la década de 1970 por su potencial carcinogénico. No obstante, persisten en el medio y se han puesto en relación con el LES tanto en modelos animales como en algunos estudios epidemiológicos, si bien existen datos contradictorios. En el caso del bisfenol A, por su posible papel como disruptor biológico, su ubicuidad y su bioacumulación en lípidos es sospechoso de estar relacionado con el auge de ciertas patologías. Su papel en las enfermedades autoinmunes no se ha probado –incluido el LES-, si bien en base a modelos animales se ha planteado que podrían favorecer las respuestas inflamatorias al alterar la homeostasis del sistema inmune¹⁴³⁻¹⁴⁶.

Anilinas y L-Triptófano. Una anilina en un aceite de oliva adulterado parece haber sido la causa de la crisis del aceite de colza en España en 1981, en la que más de 20.000 personas se vieron afectadas por un cuadro ‘autoinmune’ que vino a denominarse *síndrome de aceite tóxico*. De esos 20.000 afectados, trescientos fallecieron en un breve lapso de tiempo con fenómenos inflamatorios graves –especialmente neumonitis eosinofílica- con un predominio de la respuesta Th2 y presencia de títulos bajos de ANA y positividad variable para anticuerpos antifosfolípidos. Además, la mortalidad en los primeros años fue especialmente marcada en mujeres menores de 40 años (RME 1,54). Con el paso del tiempo un porcentaje muy significativo de los supervivientes desarrollaron otros fenómenos autoinmunes como esclerodermia (~9-13%) o hipertensión pulmonar (~1-3%). Solo ocho años después se produciría un brote -al menos 1.500 personas afectadas- derivado de la ingesta de L-Triptófano en EEUU, dando lugar a la descripción del *síndrome de mialgia-eosinofilia*, que, al igual que en el anterior, implicaba fenómenos inmunomediados, si bien de una gravedad menor que la del síndrome del aceite tóxico. Aunque en ambos procesos puede existir un proceso inflamatorio agudo fulminante (especialmente en el aceite de colza), el cuadro crónico se asemeja más a la esclerodermia que al LES.¹⁴⁷⁻¹⁵¹

Metales

Mercurio. La vía principal de ingesta es a través del metil-mercurio bioacumulado en los peces o moluscos –y en menor medida con la forma inorgánica de las amalgamas dentales-. Ambas formas pueden incrementar el estrés oxidativo celular, y se relacionan con la presencia de ANA tanto en modelos animales como en humanos. Además, en modelos animales potencia los fenómenos autoinmunes. Existen datos que sugieren un riesgo aumentado de LES en aquellos expuestos ocupacionalmente al mercurio –dentistas o mineros, si bien los datos son escasos, y los niveles de mercurio en cabello se correlacionan negativamente con la actividad y daño establecido^{111,142,152}.

Tabaco y polución

El humo del tabaco interfiere local y sistémicamente con el sistema inmune, y puede favorecer de muy diversas formas que van de efectos directos (nicotina sobre Th17), mimetismo molecular, alteraciones epigenéticas (metilación de las histonas) o favorecer un ambiente rico

en citoquinas proinflamatorias por ejemplo –remito a la revisión de *Arnson et al.*-. Su papel en la patogenia del LES es discutido, con un impacto discreto (OR 1,5 para fumadores) según los metaanálisis publicados. No obstante, varios estudios en poblaciones asiáticas presentan *odds ratios* mayores, efectos dosis-dependientes, asociación con brotes de actividad y un riesgo mayor de afectación renal. También se ha sugerido un papel modificador en los fumadores expuestos a sílice (incrementando el riesgo) así como de interferir con el efecto inmunomodulador de los antimaláricos. ^{111,153–156}

De forma mucho menos extendida, y muy recientemente, se ha sugerido que la **polución** ambiental, en concreto las partículas de menores a 2,5 μm , podrían estar en relación con la aparición de enfermedades autoinmunes, e incluso con los niveles de antiDNA y presencia de cilindros en la orina^{157,158}.

FACTORES INTRÍNSECOS

Existen múltiples factores propios del individuo, no modificables, que pueden jugar un papel determinante en la enfermedad, destacando entre ellos las hormonas. No en vano el primer tratamiento efectivo contra la enfermedad fueron dosis suprafisiológicas de cortisona.

Sexo

Las hembras de mamíferos y aves desarrollan respuestas inmunológicas más potentes contra los virus, con mayores niveles de IFN α . Esta citoquina parece jugar un papel principal en el LES, que como sabemos es más frecuente en mujeres. El porqué de este fenómeno es discutido. Desde punto de vista evolutivo se ha explicado como un *'trade off'*, donde ante la limitación de los recursos energéticos hembra y macho llevan a cabo diferentes respuestas ante los patógenos. En la hembra primaria la respuesta inmune, reduciendo su capacidad reproductiva hasta la resolución de la infección, puesto que en ese tránsito podría no poder asumir el gasto energético añadido que requiere una adecuada gestación o crianza. Por el contrario el macho al no tener que asumir los cuidados de la descendencia –en la mayoría de los casos- habría visto seleccionado, gastos que favorezcan su éxito reproductivo sin primar el aspecto inmune (ampliamente revisado en el libro de Demas y Nelson).^{159,160}

Estrógenos. Si bien existen múltiples moléculas –destacan 17- β estradiol o la estrona-, se puede decir que ejercen un efecto inmunoestimulador, y su administración en machos acelera el rechazo de injerto. Los estrógenos pueden actuar sobre el balance Th1/Th2, la coestimulación por CD40L, así como directamente sobre el linfocito B, además de regular la expresión de miRNA. También se relacionan con la expresión de AIRE en las células tímicas, reduciendo la expresión de autoantígenos en las hembras durante los procesos de tolerancia central. La administración de dosis elevadas de estrógenos se relaciona con la aparición y deterioro de la enfermedad en modelos animales, incluso cuando la exposición se produce intrauterino, y su bloqueo (con tamoxifeno, p.ej.) parece tener un resultado beneficioso sobre el curso. En humanos se sospechó su relación tras observarse nuevos casos y brotes de actividad con el uso de anticonceptivos orales desde 1960 –momento en que la dosis eran más elevadas que actualmente-, así como con el uso de terapia hormonal sustitutiva. En pacientes con LES suele observarse una preponderancia de formas 16-hidroxiladas de los estrógenos con un perfil proinflamatorio (frente a las formas 2 o 4 hidroxiladas, antiinflamatorias), y se han descrito mejoría tras la menopausia, el fallo ovárico o la histerectomía con ooforectomía. ^{39,161–164}

Andrógenos. Globalmente presentan un efecto antiinflamatorio, y la castración de ratones acelera fenómenos de rechazo tisular. A la inversa su administración induce la atrofia tímica y en modelos de LES se observa mejoría tras de varios parámetros clínicos y analíticos con la administración de testosterona. En humanos, los niveles de DHEA podrían encontrarse reducidos en mujeres con LES, y en un ensayo clínico aleatorizado la administración de 200mg/día discreto beneficio clínico.^{39,162,163}

Progestágenos. La progesterona tiene una función inmunomoduladora, pues favorece la tolerancia hacia el feto durante la gestación. Para ello favorece el compromiso con Th2, lo que en el caso de LES podría no ser beneficioso. No obstante, los datos son escasos y puede ser muy dependiente de los niveles de estrógenos.¹⁶⁵

Epigenéticos. Como ya se expuso en el apartado de epigenética, un fallo en la inactivación del segundo cromosoma X podría permitir la transcripción al alza de proteínas centrales en la activación del linfocito B (como el CD154 o CD40L de los linfocitos T), y esto se ha postulado como una posible explicación del mayor riesgo de LES en mujeres y en personas con trisomías tales como 47XXY o 47XXX. También se encuentra codificado en el cromosoma X TLR7, molécula relacionada con la mayor producción de IFN α en mujeres ante un mismo estímulo y de forma independiente a los niveles de estrógenos.¹⁵⁹

Obesidad

Otra hipótesis adicional para explicar el incremento en las enfermedades inmunomediadas en las últimas décadas ha sido la ‘epidemia’ de obesidad. Se ha objetivado que el aumento de adipocitos se relaciona con un ambiente proinflamatorio e infiltración tisular de células inmunes, lo cual, desde una perspectiva ecológica de *tradeoffs*, se explica de forma que la inversión energética en inmunidad sólo se asumirá cuando las reservas disponibles lo permitan, ‘autorizando’ la energéticamente costosa activación de los linfocitos T al disponer de recursos suficientes y, por el contrario frenando la activación linfocitaria en momentos de malnutrición. Esto estaría mediado por diferentes adipoquinas, ácidos grasos y otros mediadores derivados de los mismos como leucotrienos y prostaglandinas, y basándose en modelos animales se ha sugerido que una dieta con restricción calórica reduciría el riesgo de enfermedades autoinmunes. Hasta el momento no hay datos firmes que respalden una relación entre LES y obesidad – que si los hay para otras enfermedades como AR, esclerosis múltiple o diabetes tipo 1-. Sin embargo, se ha relacionado con una mayor afectación neurológica, renal y en la calidad de vida, aunque el mecanismo patogénico subyacente podría no estar relacionado con procesos inmunitarios^{166–168}.

Leptina. Es la hormona más importante secretada por los adipocitos. Con un efecto anorexígeno, regula la ingesta, metabolismo basal, así como la respuesta inmune. El efecto global es proinflamatorio, y su déficit congénito se asocia a un cierto grado de inmunodeficiencia celular con infecciones de repetición. De forma grosera se puede decir que la leptina favorece las respuestas Th1 y especialmente el compromiso con Th17 y las citoquinas TNF- α , IFN γ , IL-2, o IL-6, y reduce la actividad de las Tregs. Del mismo modo actúa sobre el sistema inmune innato, favoreciendo la quimiotaxis, fagocitosis y secreción de citoquinas proinflamatorias, incluso ante cuerpos apoptóticos normales. Esto lo consigue por medio de múltiples vías: antiapoptóticas, metabólicas (favoreciendo la captación de glucosa por GLUT1 en los linfocitos T), o inhibiendo

las Tregs (por la vía mTOR). Si bien se ha sugerido el papel de la leptina en múltiples enfermedades inmunomediadas como la esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide, los datos son controvertidos, y podrían estar muy influenciados por sustancias antagónicas orexígenas como el neuropeptido Y o la grelina. En el caso particular del LES, si bien los modelos animales sugieren un papel agravante de la enfermedad y algunos estudios previos si sugerían una relación entre estos niveles elevados y LES así como en la aterosclerosis acelerada de dichos pacientes, un reciente metaanálisis no encontró relación entre los niveles plasmáticos de leptina y la enfermedad. Del mismo modo, los GWAS tampoco apoyan un papel de los polimorfismos de la leptina en la patogenia de la enfermedad¹⁶⁹⁻¹⁷⁵.

Adiponectina. A diferencia de las demás, reduce sus niveles en los obesos y aumenta con las pérdidas ponderales. Aunque también sensibiliza a la insulina, su efecto sobre la inmunidad parece ser opuesto: reduce los niveles de $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, inhibe la proliferación de macrófagos y linfocitos –exceptuando los Tregs-. Sin embargo, parece participar en la maduración de las DC, con el consiguiente efecto proinflamatorio y se ha relacionado con la patogenia en la artritis reumatoide, por lo que podría tener un papel dual o sus diferentes isoformas tener efectos diferentes, por lo que aún hay que profundizar en ese aspecto. Se ha sugerido que niveles bajos de adiponectina podrían relacionarse con mayor riesgo cardiovascular; en modelos animales parece tener un efecto positivo con cuadros de LES más graves en animales *knockout* para adiponectina^{167,176,177}.

Otras adipoquinas. La función de la resistina es poco conocida. Parece sintetizarse en médula ósea y adipocitos, y se cree que favorece un ambiente proinflamatorio y aterogénico. Podría favorecer la polarización hacia Th2 y la reducción de los niveles de $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-1 β en contra de Th1. Se ha encontrado elevada en pacientes con LES, y se ha sugerido como un posible marcador de nefritis lúpica. La visfatina parece ser igualmente favorecer los procesos inflamatorios y aterogénicos, induciendo la producción de $TNF\alpha$, IL-1 β e IL-6. Los datos en LES son contradictorios, aunque por el momento no hay evidencia en que se asocie con la aparición o la gravedad de la enfermedad. El papel de lipocalina-2 o quemerina es aún una incógnita^{167,176,177}.

Ácidos grasos y moléculas derivadas. Si bien *in vitro* concentraciones suprafisiológicas de ácidos grasos inducen la apoptosis de linfocitos T, a menores concentraciones pueden modular o potenciar la respuesta –según la molécula usada-. Sin embargo, *in vivo* su papel no se ha esclarecido completamente. A pesar de ello, se ha recomendado en nuestro país, con una evidencia débil, la adición de ácidos grasos omega-3 en la dieta de los pacientes con LES. Se conocen algo mejor los efectos de mediadores proinflamatorios lipídicos como la prostaglandina E2 o leucotrienos. Ambos tienen receptores en los linfocitos T, y parecen promover un compromiso con Th2 y Th17 –en lugar de Th1 y Treg- así como la migración hacia los tejidos de los linfocitos. Por el contrario, lipoxinas como resolvina-1 o protectina 1, median en la resolución del proceso inflamatorio. Un posible desequilibrio entre estos dos grupos se ha sugerido como sustrato de la enfermedad pero, por el momento, no hay datos firmes que lo apoyen^{166,178,179}.

Hormonas no sexuales

Las hormonas acoplan al individuo con su medio, lo que indefectiblemente afecta al sistema inmune. La melatonina lo hace acoplando los ciclos de luz-oscuridad con el organismo,

favoreciendo el crecimiento y la inmunidad aprovechando las horas de descanso nocturno. Los corticoides redistribuyen dichos recursos en tiempos de 'crisis': de forma aguda la liberación de catecolaminas y corticoides sería inmunoestimuladora -se movilizarían neutrófilos, aumentaría la expresión de moléculas de adhesión en endotelio y leucocitos, aumentan la permeabilidad capilar-, creando las circunstancias favorables para enfrentarse a una posible herida y entrada de patógenos durante la lucha-huida. Sin embargo, bajo un estresor continuado -depredador, competidor, falta de alimento- se reducirán los recursos aportados a funciones no 'urgentes' - como son el sistema inmune, tegumentos, crecimiento- puesto que con los aportes energéticos probablemente comprometidos, el coste del sistema inmune -que basalmente puede suponer hasta un 20% del metabolismo basal - puede ser un gasto sencillamente inasumible. Así en la medida en que controlan al sistema inmune en su función fisiológica, también lo hacen en los fenómenos autoinmunes, teniendo cada hormona un impacto diferente^{39,160,180-183}

Corticoides. El primer tratamiento de la enfermedad fue un glucocorticoide endógeno, lo que en un primer momento llevó a pensar en ciertas EAS como una enfermedad endocrina, por déficit de secreción adrenal. De forma fisiológica, y en ausencia de estresores, los glucocorticoides siguen un patrón circadiano, con su máxima secreción a primeras horas de la mañana, en lo que parece ser una retroalimentación negativa de citoquinas proinflamatorias como TNFa e IL6, cuyo pico precede en 1-2h al de cortisol -y a su vez motivado por los picos nocturnos de melatonina, prolactina y somatotropina- y si los niveles de citoquinas proinflamatorias se elevan, también lo hacen los del cortisol, provocando su descenso - principalmente mediado por la inhibición de IL12-. En el LES, así como en la AR, se ha observado que los niveles de cortisol son desproporcionadamente bajos para los niveles de citoquinas inflamatorias circulantes o al tono simpático y, por tanto, se ha sugerido como otro posible mecanismo causal.^{39,184}

Melatonina. La melatonina es una indolamina derivada del triptófano, presente desde organismos unicelulares. En los organismos superiores su producción depende de la glándula pineal y sigue un patrón circadiano, con un pico nocturno y mínimo durante las horas de luz, permitiendo el ajuste del organismo a los ciclos de luz-oscuridad. Además de su efecto cronobiótico, ejerce un importante papel en la regulación del estrés oxidativo, homeostasis mitocondrial, apoptosis, así como en el sistema inmune. La extirpación de la glándula pineal determina una reducción marcada de los órganos linfoides primarios y secundarios. A la inversa, el sistema inmune también parece modularla pues el IFNg o IL-1 actúan sobre ella. Un reciente estudio, con linfocitos de pacientes con LES, mostraba que, in vitro, la melatonina tenía múltiples efectos sobre los linfocitos, destacando la inhibición en la secreción de IL-5 e IL-9, la reducción de la transcripción de BAFF y el incremento en la expresión de Foxp3, lo que en su conjunto, sugería un posible papel inmunomodulador de la melatonina aún en fase exploratoria^{183,185}.

Prolactina. Si bien las diferentes isoformas de esta proteína se sintetizan principalmente en la hipófisis anterior, también se observa secreción extrahipofisiaria en células inmunes, células deciduales o epiteliales, por ejemplo. Su acción es mediada por un receptor de la superfamilia de receptores de las citoquinas (como IL-1, IL-6 o leptina). Presente en múltiples tejidos. Si bien los datos in vitro indicaban un efecto proinflamatorio en la mayoría de las células del sistema inmune, los modelos animales con ratones knockout no sugieren que sea una hormona imprescindible para el desarrollo y función del sistema inmune. No obstante, se ha

sugerido que podría modular su función y, con ello, participar en los procesos autoinmunes, especialmente en los que predominan los linfocitos B -se ha relacionado la prolactina con los niveles de CD40L en los linfocitos Th-. En el LES, un 15-33% de los pacientes presentan hiperprolactinemia y sus niveles se correlacionan con la actividad y tratamiento inmunosupresor. También los datos *in vitro* y modelos murinos sugieren que la prolactina podría participar en la aparición y gravedad de la enfermedad. A esto hay que sumar que desde 1990 se publicaron casos de mejoría de la enfermedad con bromocriptina, e incluso se llegaron a realizar varios ensayos clínicos. Uno de ellos doble ciego, controlado este fármaco con placebo en pacientes con LES, en el que se observó una reducción del número de brotes de la enfermedad incluso en pacientes no hiperprolactinémicos. Tras ello se comunicó que su efecto era incluso comparable al de la hidroxicloroquina en formas no grave. Posteriormente se comunicaron dos estudios en gestantes y puerperas en las que se ha sugerido que podría reducir el número de complicaciones perinatales relacionadas con el LES. Todo ello lleva a sugerir un papel de la prolactina en su patogenia.¹⁸⁶⁻¹⁹²

Nutrientes

Vitamina D. La vitamina D parece modular la respuesta inmune. Niveles fisiológicos serían un freno para respuestas pro-inflamatorias por medio de múltiples vías, tanto del sistema inmune adaptativo como innato (inhibiendo la NETosis y promoviendo a las Tregs por ejemplo). Los pacientes con LES, tanto por la baja ingesta como por evitar la exposición solar, presentan niveles reducidos de vitamina D. En varios estudios –no sin cierta controversia- su concentración sérica se ha correlacionado negativamente con IFN α , IL-6, PCR o con la actividad de la enfermedad. Es por ello, que la suplementación con vitamina D ha sido objeto de nuevos ensayos clínicos con resultados dispares, por lo que por el momento no se puede concluir que sea beneficiosa para el control de la enfermedad.^{114,193,194}

Vitamina A. En los últimos años se ha hecho patente el papel de los retinoides en la formación y correcto funcionamiento del sistema inmune, como por ejemplo los balances Treg/Th17, Th1/Th2 o la maduración de las células dendríticas entre otros. Por ello, se ha postulado que podría participar en la patogenia del grupo sin que haya datos concluyentes en este sentido si bien, en al menos un estudio, los niveles vitamina A eran inferiores en los pacientes que en los controles. En modelos animales la suplementación con vitamina A parece mejorar la nefritis lúpica, pero se ha sugerido que podría tener un efecto contrario en otros tejidos como el sistema nervioso central. En la clínica sólo existen pequeños ensayos abiertos en pacientes con LES, por lo que no es posible establecer su utilidad.^{114,195-197}

Ácidos grasos poliinsaturados. Diversos modelos experimentales pusieron en evidencia que los ácidos grasos omega-3, presentes en el pescado azul, reducían el nivel de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF α , e incluso mejoraban parámetros con el daño renal y la supervivencia de los ratones. En humanos, se ha observado una correlación negativa entre los niveles de los ω -3 la actividad lúpica y presencia de placa endotelial. Además, se han realizado al menos 10 estudios, de cinco ensayos clínicos aleatorizados -con riesgos de sesgo y resultados desiguales- que, con mucha cautela, parecen apuntar a una discreta mejoría tanto en el apartado cardiovascular, en la actividad de la enfermedad como en la percepción del paciente de enfermedad.^{114,198-200}

Otros

Estrés psicológico. Se han sugerido que ciertos eventos estresantes podrían ser precipitantes de la enfermedad mediante su actuación sobre el sistema nervioso simpático y eje hipotálamo-hipofisiario. Además, los pacientes con LES tienden a relacionar sus brotes de actividad con el estrés, y ciertas intervenciones psicológicas podrían influir positivamente sobre el curso de la enfermedad²⁰¹⁻²⁰⁴.

Esplenectomía: Un estudio poblacional reciente, con más de 10.000 casos y 40.000 controles, ha sugerido la esplenectomía como un posible factor de riesgo de LES, incrementando 10 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad y aconsejando los autores evaluar dicha circunstancia en mujeres jóvenes. No obstante, modelos animales previos con linfocitos tratados con demetilantes habían señalado al bazo como pieza fundamental para la instauración de la autoinmunidad, no enfermando aquellos ratones esplenectomizados, por lo que la implicación de la esplenectomía en la instauración de la enfermedad, por el momento, debe ser vista con cautela ya que podría haber otros factores implicados incluidos problemas metodológicos del estudio.^{205,206}

Endometriosis. se ha relacionado en varios estudios con el posterior desarrollo de la enfermedad, sugiriendo mecanismos comunes en su patogénesis.⁴

PATOGENIA

Dificultades teóricas

En 1901 Paul Ehrlich escribía: “Sería sumamente disteleológico, si en esta situación se formasen autotoxinas (...) el organismo posee ciertos mecanismos mediante los cuales la respuesta inmune, tan fácilmente producida contra todo tipo de células, se evita contra los elementos propios del organismo y con ello la formación de autotoxinas (...) podríamos hablar, por así decirlo, de un “horror autotoxicus” del organismo. Estos mecanismos son naturalmente de la mayor importancia para el individuo”. Pronto se hizo evidente que dicho *horror autotoxicus* en ocasiones no se cumplía, siendo el LES un paradigma de ello.²⁰⁷

Otra gran figura de la inmunología – y también Nobel de medicina- Macfarlane Burnet aportó un modelo teórico capaz de explicar cómo se generaba tolerancia inmunológica por medio de la delección clonal –el soporte experimental llegaría de Peter Medawar- dando un sustrato fisiológico al *horror autotoxicus*. Años más tarde el ‘padre de la tolerancia inmunológica’, que siempre se mostró muy humilde en cuanto a su aportación, diría²⁰⁸:

‘Anyone who attempts to produce acceptable general statements about complex biological and clinical phenomena must have certain sense of guilt. No biological phenomenon can ever completely, or even adequately, described. There can, at best, only be a progressive improvement in the acceptability, the intellectual elegance, or the practical usefulness of the working generalizations that can be produced. Any attempt to write at this interpretative level can easily be brushed aside as superficial, unnecessary, and liable to be proved wrong or irrelevant by new developments. It is anathema to many good professional scientists and their objections are real enough.’²⁰⁹

El posicionamiento de Burnet tiene una buena razón de ser y nos alerta, en otras cosas de la arrogancia epistémica. El mejor conocimiento de las células implicadas y las múltiples citoquinas del sistema inmune, nos muestra una compleja red de relaciones con incontables mecanismos de retroalimentación y control. Así, el sistema inmune lejos de ser un sistema lineal simple, se comporta como un sistema complejo (ver Tabla 5), lo que determina el grado de incertidumbre que aún existe en la fisiología del sistema inmune. Esto nos lleva a las dificultades que supone extrapolar en base a estudios *in vitro* o deducir el impacto de una determinada citoquina dentro del funcionamiento fisiológico del sistema inmune. Además, si bien no es una característica única de los sistemas complejos, éstos son particularmente susceptibles de seguir comportamientos caóticos. Esto no quiere decir aleatorio -siguen siendo deterministas- ni tampoco inestables, pero que muestran: a) sensibilidad extrema a las condiciones iniciales –se requeriría una precisión infinita en la medición de todas éstas condiciones si quisiéramos predecir fiablemente su comportamiento- b) mecanismos de retroalimentación capaces de amplificar exponencialmente mínimas diferencias, lo que determina una desproporcionalidad causa-efecto c) comportamiento irregular –aperiódico-, pero recurrente entorno a un patrón –atractores- d) un horizonte predictivo –o temporal- fuera del cual las el comportamiento es totalmente imprevisible. El sistema inmune cumple con estos requisitos y así, si valoramos la señalización por medio de las citoquinas, se observa que presentan interdependencia, pleiotropía, redundancia y amplificación de las señales, con lo que su comportamiento se ajusta al de un sistema no lineal, cuyo estudio y comprensión es sumamente complejo^{210,211,212}.

1. Comportamiento impredecible: el sistema va a derivar azarosamente por: a) una dependencia sensitiva de las condiciones iniciales, b) una alta sensibilidad a ciertas situaciones.
2. Numerosas partes constitutivas y una densa red de interacciones y sutiles mecanismos de retroalimentación positiva y negativa.
3. Los puntos de control del sistema están dispersos, difusos, en toda la estructura del sistema.
4. Conectividad: todas las partes de un sistema complejo se afectan mutuamente a pesar de que no tengan conexión directa
5. Autoorganización: tendencia constante y espontánea para generar patrones de comportamiento global a partir de las interacciones entre sus partes constituyentes y a partir de las interacciones de éstos con su entorno.
6. Organización jerárquica: cualquier cambio que afecta a un elemento o componente del sistema complejo, afectará también a cada uno de los elementos restantes y al conjunto jerárquicamente organizado, es decir, variará su estructura integral. No todo elemento es igual de determinante para la estructura del sistema.
7. Sistemas contexto-dependientes: los sistemas complejos varían para adecuarse al medio externo, es decir, adquieren características o propiedades diferenciadas en contextos distintos de los cuales dependen, para poder sobrevivir. Las propiedades internas del sistema están en función de las características externas del entorno.
8. Sistemas histórico-dependientes: los sistemas complejos adquieren características estructurales y de funcionamiento en estricta dependencia del tiempo, es decir, de las variaciones que acaecen en su transcurso.
9. Irreductibilidad: los sistemas complejos poseen un nivel de riqueza estructural o complejidad organizacional que no se puede reducir a mecanismos más simples, es decir, no se pueden simplificar mediante el análisis reductivo del conjunto a sus partes o elementos. En particular, las propiedades cualitativas de la complejidad son irreducibles cuantitativamente a elementos de mayor simplicidad.
10. Cantidad de información: La complejidad de un sistema está en relación estrecha con la cantidad de información que el sistema posee. A mayor cantidad de información, mayor complejidad, y viceversa.

Tabla 5 - *Características de los sistemas complejos tomado de la ponencia 'La compleja relación entre el caos y la complejidad' de Eduardo Ibáñez*²¹³

Con lo anterior solo se pretenden señalar las dificultades teóricas en el estudio del sistema inmune, y justificar con ello el todavía gran desconocimiento de la etiopatogenia y fisiopatología de la enfermedad a pesar de más de medio siglo de investigación. Con ello no se quiere decir que los modelos sean inútiles, pues cada vez son más explicativos y permiten el desarrollo de nuevas hipótesis más acertadas, lo que a su vez repercute en la terapéutica y pronóstico de los pacientes, solo que son parciales y debemos ser conscientes de los vacíos en el conocimiento aún presentes²¹⁴.

Sistema inmune adaptativo: perspectiva evolutiva

La recurrente cita de Dobzhansky '*Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution*' puede resultar excesiva, pero no es menos cierto que la evolución puede ayudarnos a entender en gran medida el funcionamiento del sistema inmune²¹⁵.

El sistema inmune adaptativo aparece hace unos 500 millones de años, en un 'Big-bang inmunológico' acontecido en los peces cartilaginosos (tiburones y rayas). En ellos se desarrollará por primera vez un sistema que se caracteriza por la especificidad y la memoria y que, en lugar

de estar codificados sus receptores de forma somática, se produce una recombinación no homóloga de ciertos fragmentos y adición de nucleótidos en el proceso. Tras lo cual dichos receptores deberán pasar diversos controles de calidad antes de poder participar en la respuesta inmune, permitiendo esto un vastísimo repertorio de receptores sin aumentar marcadamente la dotación genética. Se ha sugerido que a lo largo de la evolución los proto-linfocitos empezaron a utilizar parte de la maquinaria de los transposones (secuencias de ADN móviles) para introducir variabilidad en sus receptores de reconocimiento, lo que habría sido el origen de los segmentos VDJ y recombinación. Para evitar reconocer lo propio como ajeno, pues la conformación de dichos receptores era en parte fruto del azar, se introdujo el MHC a partir de moléculas que existían ya con otra función. Posiblemente los precursores del MHC eran moléculas que participaban en la selección de la pareja sexual, evitando la endogamia. Dichas moléculas, transportaban péptidos polimórficos intracelulares al exterior de la membrana –y de ahí a secreciones- funcionando como feromonas que permitían identificar sujetos con la misma dotación genética mediante receptores olfativos*. Con la aparición de los receptores VDJ, ciertas modificaciones permitieron que estos precursores de MHC quedasen anclados en la membrana permitiendo el desarrollo de una relación receptor-MHC. En algún momento estos receptores VDJ pudieron desprenderse de la membrana, lo que finalmente daría lugar a los anticuerpos y las células específicas, los linfocitos B, línea filogenéticamente más reciente y con más adaptaciones (cambio de clase de las inmunoglobulinas, los centros germinales, hipermutación somática) que los linfocitos T, los cuales al estar sujetos a su relación con el MHC han permanecido más estables^{61,216–219}.

Aunque parece explicarse parcialmente el proceso que dio lugar a la inmunidad no ha sido claramente establecido la razón última, o siendo más apropiado, las presiones selectivas que hicieron favorable su aparición. La primera respuesta fue que permite una mejor defensa contra los patógenos en animales con mayores longevidades. No obstante ~96% de los animales carecen de ella y han sido exitosos colonizando todos los ecosistemas y existen múltiples invertebrados con un solo descendiente por ciclo y con longevidades que pueden superar los 200 años en el caso de algunos moluscos. Además, estos han podido integrar fenómenos que pensábamos propios de la inmunidad adquirida en la inmunidad innata, tales como una variabilidad del receptor –genéticamente codificada como los VLR de agnatos o DSCAM en *Drosophila*- o mecanismos similares a la memoria inmunológica (‘inmunidad entrenada’) que permite el reclutamiento de células inmunes para evitar futuras reinfecciones (p.ej. reclutamiento de granulocitos en el mosquito para evitar la reinfección por *Plasmodium*). Por ello, parece que la defensa frente a los patógenos no ha sido al menos la única fuerza que ha seleccionado su aparición y existen múltiples teorías, no excluyentes entre sí, que intentan responder a la aparición del sistema inmune (ver Tabla 6), destacando entre todas ellas en número de publicaciones la que relaciona con la microbiota intestinal con el desarrollo del sistema inmune adaptativo. No en vano el desarrollo de los primeros órganos linfoides se

* Aunque aún es controvertido, parecen no haber perdido completamente su función primigenia y podrían conservar algún papel en la selección de parejas, describiéndose en los ratones la interrupción gestacional cuando una hembra se expone a la orina de un macho con péptidos-MHC diferentes a los del progenitor de la camada, llamado *efecto Bruce*. Esto se ha explicado como un ahorro energético pues los machos suelen practicar el canibalismo con progenies ajenas.

produjo alrededor del aparato digestivo permitiendo una estrecha relación con la flora comensal (capaz incluso de residir en este tejido linfoide)^{120,218,220}.

Microbiota intestinal	Al aumentar las necesidades metabólicas, fue preciso aumentar el rendimiento y la complejidad de sistema digestivo. Esto conlleva un control más estrecho de la microbiota intestinal, tolerando los microbios intestinales comensal/simbiótica y atacando selectivamente a los patógenos. Con el repertorio de receptores del sistema inmune innato, las relaciones que se pueden establecer con la microbiota son limitadas pues tanto simbióticas como patógenos presentan los mismos PAMP (prueba de ello es que en el humano hay más de 2000 especies residentes comensales, frente a las menos de 8 de los invertebrados). Una larga coevolución habrían favorecido la aparición de los linfocitos que permitiesen tolerar a esta microbiota (especialmente los Tregs, los Th17 son más tardíos filogenéticamente). En el humano, el síndrome de Ommen, un compromiso grave del sistema inmune adaptativo, no solo determina una inmunodeficiencia combinada severa, sino una falta de tolerancia hacia la flora comensal, perpetuando con ello procesos inflamatorios intestinales ²²⁰⁻²²² .
Parásitos intestinales	Relacionada con la anterior. Los platelmintos comenzaron a infectar a los vertebrados que presentaban grandes tubos digestivos. Esta presión pudo determinar la aparición del sistema inmune con nuevas capacidades (posteriormente los platelmintos infectaron a otros invertebrados, lo que se asoció con nuevas adaptaciones en estos) ²²³ .
Energética	La respuesta adaptativa es más eficiente que la innata, y podría suponer un ahorro energético en las infecciones crónicas (según modelos murinos hasta una reducción de hasta un 10% el metabolismo basal) ²²⁴
Modular respuesta innata	La respuesta adaptativa podría ser menos lesiva de forma local (radicales libres, enzimas) y sistémica (TNF α , IL1), mejorando la morbimortalidad ante las infecciones y posiblemente la eficacia en la erradicación. En modelos murinos sin sistema inmune adaptativo las infecciones virales determinan una tormenta de citoquinas letal para el animal. Además de que sustancias antiinflamatorias pueden favorecer la eliminación del patógeno, no siempre la respuesta más potente o la propia erradicación del parásito es la opción óptima, y tolerarlo –de forma controlada- pueda ser más exitoso (p.ej. el simio <i>Cercocebus atys</i> es permisivo con el virus de la inmunodeficiencia del simio, con moderadas viremia sin comprometer su supervivencia) ²²⁵⁻²²⁷ .
Inmunovigilancia tumoral	Se desarrollan completamente el sistema circulatorio cerrado y el cerebro, con el consiguiente aumento del metabolismo. Esto implica un mayor estrés oxidativo, que se suma a un genoma de mayor tamaño (duplicación del genoma) y una mayor longevidad. Todo ello aumenta el riesgo de mutaciones y carcinogénesis. Prueba de ello es que las neoplasias son mucho más infrecuentes en invertebrados o vertebrados no mandibulados y, por lo general, no es metastatizante (esto último podría ser una ventaja de no tener un sistema inmune adaptativo que someta a una inmuoedición al tumor primario). ^{223,228,229}
Superación de constricciones biológicas	Además de posibles presiones selectivas, el desarrollo del sistema inmune podría haber requerido la aparición de unos pre-requisitos, unas condiciones necesarias que no se han dado en los invertebrados. Se ha hipotetizado: a) Duplicación del genoma en los vertebrados -que permitió

la especialización de genes paralogos- asociada a la incorporación de los genes RAG –los más sólidamente respaldados- b) la presencia de un sistema vascular y endotelio desarrollado que permitiese la difusión y correcta dinámica de las inmunoglobulinas c) la presencia de tejido adiposo para mantener los requerimientos energéticos en fases de activación.

Tabla 6 Algunas hipótesis del origen del sistema inmune adaptativo

Sea por la razón que fuere, el modelo prosperó sin sufrir marcadas modificaciones durante 500 millones de años, lo que sugiere que mejoró la adaptación de estos individuos. Esto no significa que el sistema no está libre de problemas. El primero es ajeno a la biología, pero relevante desde el punto de vista humano. Y es que desde la aparición del sistema MHC, ya en los tiburones se produce el rechazo de los injertos no compatibles y de forma acelerada el reinjerto. También podría haber implicado que los mecanismos de regeneración tisular estén más limitados. Pero, sobre todo, la aparición del sistema inmune adaptativo se asoció con la aparición de una serie de trastornos nuevos, las enfermedades autoinmunes. La aparición de fenómenos autoinmunes fueron la contrapartida de un sistema inmune más eficiente frente a patógenos o tumores y tolerante con la microbiota^{122,230,231}.

Autoantígenos

Hasta el momento no parece existir una explicación definitiva sobre en qué momento un antígeno propio se convierte diana de anticuerpos propios, dejando de lado el “horror autotoxicus”. Existen varios mecanismos que podrían, al menos, justificarlo:

Antígenos exógenos como iniciadores de autoinmunidad: Diversos datos apuntan a los patógenos como primer paso de la enfermedad. En el centro de muchos de ellos está el mimetismo molecular, por el cual la reacción inmune se dirige contra un antígeno estructuralmente similar a un autoantígeno. Son señalados los casos de EBV (relacionado con antiSm y antiRo), o el polisacárido del neumococo (antiDNA), o los ácidos nucleicos hipometilados de estos microorganismos. Previamente se comentó el posible papel de los retrovirus endógenos^{232,233}.

Autoantígenos. a) Modificaciones que aumentan su inmunogenicidad: Por ejemplo alteraciones en la metilación del ADN (por ejemplo por radiación UV), alteraciones en la degradación por parte del proteasoma –y la consiguiente exposición de secuencias antigénicas diferentes a las expuestas en el timo- o modificaciones tras exposición a radicales libres del oxígeno y nitrógeno que en el LES parecen estar aumentados b) antígenos crípticos: Exposición a antígenos a los que el sistema inmune no está expuesto de forma fisiológica: Terrenos inmunoprivilegiados o persistencia de cuerpos apoptóticos.²³⁴

Red idiotípica: Cada nuevo anticuerpo (y TCR) supone en su región variable un nuevo antígeno contra el que se podrán formar nuevos anticuerpos, tal como propuso en la teoría red idiotipo - antiidiotipo el premio Nobel danés Niels Jerne. El efecto de estos anticuerpos anti-idiotipo es variable y, si bien inicialmente se consideraron reguladores, se ha observado también un efecto potenciador. En el LES (aunque el análisis de estas redes es complejo), se han constatado la presencia de anticuerpos frente a los autoanticuerpos propios de la enfermedad (antiDNA, Ro/SSA y La/SSB particularmente). Algunos autores sugieren que puede tener un efecto regulador sobre la enfermedad. Otros señalan que es posible que los autoanticuerpos

propios de la enfermedad sean fruto de esta red idiotípica: tras la aparición de un anticuerpo frente a un patógeno viral se irían formando una serie de anticuerpos por esta propagación antigénica hasta llegar a la aparición de antiDNA. A favor de un papel beneficioso de los antiidiotipos juega que sus niveles se encuentran elevados durante la fase de remisión y que la presencia de anticuerpos anti-antiLa/SSB se han relacionado con un menor riesgo de lupus neonatal en gestantes con anticuerpos antiLa/SSB (se ha sugerido que la formación de inmunocomplejos idiotipo:anti-idiotipo evita su paso placentario). Además, en modelos animales, la infusión exógena de antiidiotipos implica una mejoría de la supervivencia, y se piensa que es uno de los mecanismos que subyacen detrás de la respuesta observada a la gammaglobulina en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes. Dada la gran variabilidad de idiotipos observados en el LES su traslado a la terapéutica en humanos es compleja, aunque ya se disponen de algunos ensayos en fase II con resultados algo favorables (ver “Edratide” en la sección otros tratamientos)^{235–237}

A pesar de lo anterior, existen otras dudas cómo porqué estos autoantígenos en ausencia de un medio proinflamatorio (una vez resuelto el proceso infeccioso) determinan esta intensa respuesta. Otra cuestión, no menos relevante, es porque se perpetúa la activación, pues la continua exposición a un mismo antígeno –de forma general- favorece los mecanismos de tolerancia y anergia en los linfocitos (cosa observada en ciertas infecciones crónicas como hepatitis C). Intentando explicar ambas surgió la *hipótesis de la discontinuidad*, según la cual son cambios de concentración abruptos en la concentración de un antígeno los que determinan la respuesta inmunitaria (ver Ilustración 2). Así en la enfermedad autoinmune los niveles de antígenos no serían constantes o irían cambiando a lo largo de la enfermedad (como la deriva antigénica de infecciones virales/parasitarias).^{122,238,239}

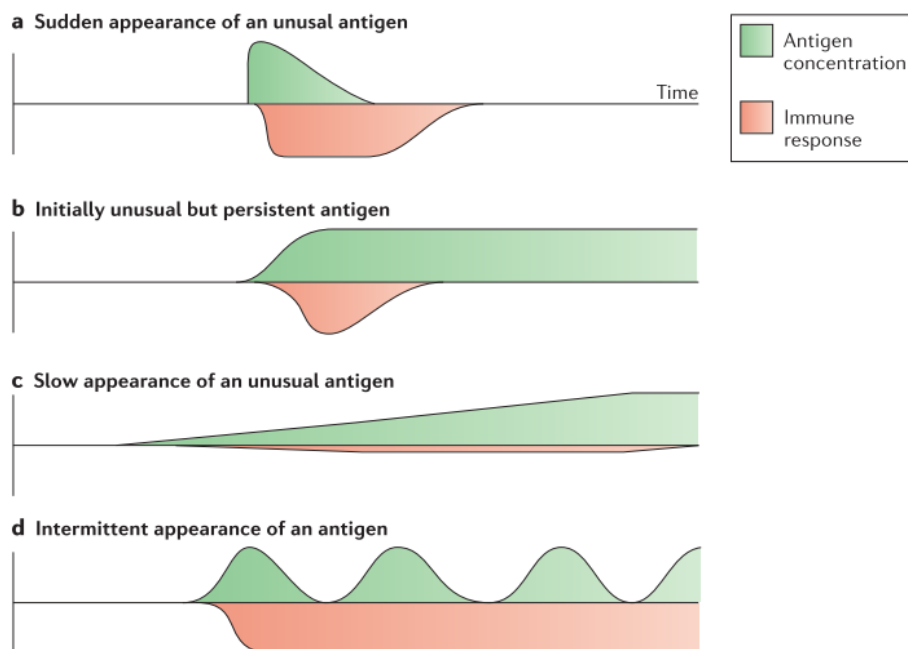


Ilustración 2 - Hipótesis de la discontinuidad, tomado de Pradeu et al, *Nature Reviews Immunology* 2013²³⁸

Muerte celular: Apoptosis, NETosis y control del ciclo celular.

La muerte celular programada es una herramienta fundamental en los seres pluricelulares (si bien se constata desde las bacterias), y está detrás del adecuado crecimiento embrionario y fetal, eliminar células dañadas que puedan malignizar o una adecuada respuesta inmune. Para tener una idea de la dimensión de estos procesos, en el organismo basalmente mueren unas 10^{10} células diariamente y en la médula ósea deben eliminarse un orden 2×10^{11} vesículas con los núcleos de antiguos eritroblastos tras su paso a reticulocitos^{240,241}.

De todas las posibles formas de muerte celular programada como necroptosis, piroptosis, autofagia (motivo del Nobel de fisiología recientemente) la que más atenciones ha atraído en el LES es la apoptosis. Ésta precisa de a) una adecuada fragmentación y un empaquetamiento en vesículas del material intracelular incluyendo la cromatina b) producción de quimiocinas –señal de “encuéntrame”- para ser eliminados adecuadamente c) señalización en la membrana para su adecuada eliminación una vez reclutados los macrófagos –señal de “cómeme”- d) mecanismos de fagocitosis preservados e) producción de citoquinas antiinflamatorias por parte de los leucocitos. Si cualquiera de los pasos previos se ven afectados, la aparición de un proceso inflamatorio -que pueda favorecer los fenómenos autoinmunes- está muy favorecido, puesto que una célula apoptótica que no sea eliminada pasado un tiempo verá sus recursos energéticos agotados y entrará en necrosis secundaria con la siguiente cascada inflamatoria. Prueba de lo anterior es la propensión a patología autoinmune en los modelos animales con compromiso de esta vía. En el LES parece existir un déficit en la eliminación de estas vesículas apoptóticas (menor capacidad fagocítica y número de moléculas de adhesión por parte de macrófagos, presencia en ganglios linfáticos de residuos apoptóticos, déficit de proteínas relacionadas como PCR y, ocasionalmente, del complemento. También es posible que hayan alteraciones en el procesamiento de autoantígenos (oxidación del ADN, actividad reducida de la DNAsa1) así como una mayor capacidad inmunogénica de las microvesículas²⁴¹⁻²⁴⁴.

En los últimos años ha crecido el interés en la NETosis. Ante la exposición a ciertos PAMPs o DAMPs los neutrófilos llevan a cabo la NETosis, lo que permite capturar a los patógenos en una red de cromatina, histonas y diferentes sustancias microbicidas –mieloperoxidasa, elastasa-, que facilitaran su destrucción y posterior aclaramiento por otras células fagocíticas a las cuales recluta por medio de citoquinas como IL-1B o IL-8. No obstante, si los procesos de aclaramiento no son los adecuados, supone una fuente de autoantígenos modificados–debido a la mediación de enzimas como elastasa o PAD-4- mucho más inmunógenos²⁴⁵.

También despierta un interés creciente el posible papel de las proteínas reguladoras del ciclo celular en el linfocito, tales como p21, p53, ciclinas, Bim o Fas entre otras, al participar en la proliferación o apoptosis del linfocito autorreactivo e incluso la secreción de ciertas citoquinas. De hecho, algunos autores establecen una relación entre los procesos linfoproliferativos y la autoinmunidad (responsabilizan a mutaciones somáticas estocásticas del proceso, la necesidad de múltiples fallos en el control del ciclo celular y aluden incluso a cierta asociación epidemiológica), si bien esto es negado por otro (edades más precoces en los EAS, predisposición por un sexo y por tanto no estocástico, no aumento de relación a radiaciones ionizantes...). Por el momento, los estudios genéticos han relacionado ciertos polimorfismos del

p53 con predisposición a la enfermedad en asiáticos (en nuestro medio no se observó tal asociación)²⁴⁶⁻²⁵⁰

Anticuerpos

Si bien se han descrito hasta 180 auto-anticuerpos en pacientes con LES, sólo un reducido número parecen centrales, siendo dichas dianas principalmente nucleoproteínas (asociadas con ARN o ADN). No se ha establecido porque no todos los individuos que presentan anticuerpos desarrollan la enfermedad y podría deberse tanto a características intrínsecas del propio anticuerpo como a razones cuantitativas²⁵¹.

AntiDNA	Por lo general poliespecíficos, con capacidad de unirse a oligonucleótidos, formas modificadas de DNA (circulares, Z-DNA) o nucleosomas ²⁵² .
AntiRo	Ribonucleoproteína Ro, que presenta varias isoformas. Controlan el RNA no codificante, y globalmente parecen participar en la respuesta a estrés celular ²⁵³ .
AntiLa	Polipéptido La que participa en múltiples procesos en la maduración, ensamblaje y localización del RNA. Se asocia con ribonucleoproteínas Ro ²⁵⁴
AntiSm	Esplíceosoma, maquinaria molecular encargada de eliminar los intrones del ARNm ²⁵⁵ .
AntiRNP	Esplíceosoma, maquinaria molecular encargada de eliminar los intrones del ARNm. ²⁵⁵
Anti Ribosomal P	Proteínas de la subunidad mayor del ribosoma ²⁵⁶ .
Anti-Histonas /Nucleosoma	Histonas: Principalmente frente a epítopos conformacionales de H2A y H2B asociados a DNA ^{257,258} .

Tabla 7 - Principales autoanticuerpos y características de sus dianas

Partiendo de la premisa de la presencia de unos autoanticuerpos circulantes existen algunos factores conocidos que pueden influir en su patogenicidad, algunos de los cuales serían:

Alteraciones en el complemento. El complemento y sus receptores (CRs) son fundamentales para la solubilización de los inmunocomplejos, la eliminación de éstos por el sistema retículoendotelial, así como de la eliminación de vesículas apoptóticas. Su déficit puede permitir la presencia de elevadas concentraciones de autoantígenos y del acúmulo y depósito de ICC. Esto se ve refrendado por la aparición de LES en los déficits congénitos de C1q, C4 o C2, así como los niveles bajos de C3/C4 y CR1 eritrocitarios observados en los pacientes con LES.

Alteraciones en los receptores de la región Fc. Múltiples receptores presentes en los leucocitos permiten la captación y eliminación de los ICC. Por otro lado, la unión del receptor con dichos receptores puede modular la respuesta inmune, destacando FcγRIIB por ser el único que induce señales inhibitoras al unirse con un ICC. Desde el punto de vista genético es precisamente un polimorfismo en gen (FCGR2B) el más estrechamente asociado al LES (OR 1,75, IC95% 1,42-2,17) de todos los polimorfismos de estos receptores. Desde el punto de vista funcional, el IFNγ presente en la enfermedad también reduce los niveles de FcγRIIB.²⁵⁹

Alteración en la producción de anticuerpos naturales: De forma fisiológica existen anticuerpos autorreactivos frente a prácticamente cualquier autoantígeno de forma muy

conservada evolutivamente. Así, se produce IgM polirreactivas (linfocitos B-1 peritoneales) y IgG polio y monoreactivos (linfocitos B-2). Los anticuerpos naturales tienen múltiples funciones además del control de patógenos: modular la respuesta inmune, mantener la homeostasis durante los procesos inflamatorios crónicos y participar en la eliminación de desechos celulares. Esto les conferiría un efecto protector frente a la enfermedad autoinmune pues evitarían la formación de dichos ICC patogénicos, la activación del complemento y globalmente ejercerían un efecto antiinflamatorio. Globalmente sus niveles están más elevados en pacientes con formas leves de LES, lo que apoya su posible papel.^{260,261}

Interferon, TNF α y otras citoquinas

De forma somera, parece existir un exceso de IFN tipo 1 en los pacientes con LES, lo que se considera una pieza clave en la enfermedad. La causa de este exceso parece ser multifactorial y aún por definir, pudiendo ir de un exceso de autoantígeno (alteraciones en la muerte celular, NETosis, etc.) que determine una producción secundaria de IFN, alteraciones en los receptores (o río abajo) que inducen la transcripción de IFN (TLR o receptores Fc), alteraciones en las moléculas que regulan la transcripción o desbalance con otras moléculas que lo regulen (como TNF). Además se ha demostrado que en las mujeres la producción de IFN α es mayor, lo que podría explicar esta predilección por dicho sexo. La presencia de niveles elevados induce la síntesis de otras citoquinas igualmente relevantes en el LES como BlyS/BAFF o IFN α .

IFN tipo 1. Su papel fisiológico principal es la respuesta frente a infecciones víricas. Existen un gran número de moléculas entre las que destacan los IFN α . Su liberación produce la maduración de células dendríticas mieloides, así como favorece el compromiso con la línea Th1, la activación de células NK al tiempo que es capaz de favorecer la supervivencia y cambio de clase de los linfocitos B. Múltiples datos han ido sugiriendo el rol de esta citoquina en la enfermedad. Inicialmente se observaron niveles elevados de IFN en pacientes con brote de actividad, y posteriormente se describieron casos de *lupus-like* y formación de autoanticuerpos en pacientes que recibieron IFN α . Posteriormente los modelos murinos con ratones *knockout* mostraron que aquellos sin receptor de IFN mostraban una enfermedad menos grave. Los estudios genéticos poblacionales igualmente han ido señalando a genes relacionados con la regulación del IFN tipo 1. Por todo ello, ya se ha ensayado el uso de anticuerpos monoclonales anti-IFN α (sifalimumab) con unos resultados inicialmente favorables (aunque discretos).²⁶²

TNF α . Su papel fisiológico es la respuesta temprana frente a infecciones, principalmente bacterianas. A diferencia del IFN α , los niveles de TNF α son variables en los pacientes con LES y en modelos animales *knockout* los resultados son diversos. No obstante, parece existir un balance entre IFN y TNF, por lo que TNF podría participar positivamente al inhibir la producción de interferones tipo 1. Bajos niveles de TNF α , no antagonizarían IFN α , central en la formación de autoanticuerpos. Esto podría estar detrás de la aparición de autoanticuerpos y fenómenos autoinmunes en pacientes con antiTNF.²⁶³

BlyS. Citoquina que favorece la supervivencia de linfocitos B maduros y su cambio de clase de inmunoglobulinas. Esta molécula es producida por células mieloides, ante estímulos como IFN α , y sus niveles se encuentran elevados en pacientes con LES. El bloqueo de esta molécula por medio de anticuerpos específicos (belimumab) ha sido probado con razonable

éxito en el humano, y, de hecho, ha sido aprobado por las principales agencias de medicamento para su uso en el LES.²⁶⁴

IL-10. Aunque su efecto se considera por lo anti-inflamatorio, en el paciente con LES podría no serlo, conservando, eso sí, su capacidad de inducir la proliferación de linfocitos B y producción de anticuerpos. En los pacientes con LES se han demostrado niveles elevados de esta citoquina y se ha correlacionado con el grado de actividad. Existen datos que señalan a modificaciones epigenéticas en el promotor del gen, así como la activación de TLR9 como posibles causa de esta sobreexpresión. Su aumento de forma fisiológica durante el embarazo podría estar detrás de algunos brotes de actividad durante el mismo.^{265,266}

IL-6. Citoquina proinflamatoria, fundamental en la respuesta aguda. Es capaz de actuar sobre el linfocito B, favoreciendo la síntesis de inmunoglobulinas. Aunque los datos no son del todo consistentes, podría estar elevada en el paciente con LES. El bloqueo de IL-6 con tocilizumab, con buenos resultados en otras patologías autoinmunes y autoinflamatorias, por el momento ha obtenido pobres resultados en los ensayos clínicos.²⁶⁷

TGF- β . Su papel como citoquina anti-inflamatoria es fundamental. Con IL-10 participa en el compromiso con la línea Treg, linfocitos T reguladores. En los pacientes LES sus niveles parecen estar reducidos y podrían participar en parte en la pérdida de tolerancia. No obstante, también se asocia con la fibrosis en el glomérulo, y además en un ambiente rico en IL-6, su efecto cambia y favorece el compromiso Th17.^{268,269}

Células dendríticas y Toll-like receptors

Los receptores de patrones de patógenos propios de la inmunidad innata, tales como los Toll-like se han señalado como actores facilitadores, si no necesarios, en el LES, al inducir una potente respuesta inflamatoria, mediada por IFN α . Por un lado, modelos murinos predispuestos a formas graves de LES si son criados en medios libres de PAMPs desarrollan formas menos severas de la enfermedad. En estudios con ratones *knockout*, la eliminación del TLR -o sus moléculas transductoras- se asocia con una enfermedad menos grave. Ya en humanos, los estudios genéticos además han sugerido asociaciones con polimorfismos del TLR así con moléculas de transducción de señales de los TLR (tal como IRAK1).^{59,113,159,270}

Las células dendríticas juegan un papel central conectando la inmunidad innata y adaptativa, al ser responsables de la activación de los linfocitos *T naïve*. Estas células expresan gran número de receptores TLR, y de ellas, cabe señalar a la subpoblación plasmocitoide (pDC). Ésta es minoritaria en número -más aún en el LES, en lo que se supone un secuestro en zonas inflamatorias-, pero son capaces de inducir una producción 1.000 veces mayor de IFN α que otras células una vez se produce el ligamiento con dichos receptores, con lo que se consideran las principales implicadas en el predominio de la firma IFN tipo 1, que se observa en estos pacientes. En este contexto sería la subpoblación mielóide (mDC) la que participaría en la activación de los linfocitos T^{245,271,272}

Linfocitos B

Figura central en LES como productores de anticuerpos responsables de la enfermedad. La mayoría de linfocitos B son autorreactivos, por lo que un gran número de ellos es eliminado ya sea central o periféricamente. No obstante, tras estos procesos, aún entre un 20-50% de los

BCR siguen siendo potencialmente autorreactivos, por lo que hay otros mecanismos de control en otras regiones, como en el centro germinal -que posiblemente son los que fracasen en el paciente con LES-.

Linfocitos B1 y linfocitos B de la zona marginal. Son subpoblaciones de linfocitos que producen de anticuerpos de forma T-independiente, llamados anticuerpos naturales. Los anticuerpos sintetizados muestran una variabilidad menor y son polirreactivos. Si bien se ha postulado que dichos anticuerpos participan activamente en la eliminación de los residuos celulares y con ello ejercerían un efecto protector, otros estudios señalan la posibilidad de que dichos anticuerpos naturales sean los precursores de los verdaderos autoanticuerpos.²⁶¹

Linfocitos foliculares. Son los principales responsables de la producción de inmunoglobulinas y, tras su activación de forma T dependiente, hacen su paso a células plasmáticas de vida larga. Es posible que durante la hipermutación somática sea cuando se producen los cambios que determinen la aparición del autoanticuerpo. No obstante, otros estudios han sugerido una disfunción en etapas anteriores, tan tempranas como la edición del receptor. Otra cuestión es por qué una vez formado el linfocito B autorreactivo no se controla por la tolerancia periférica. Esto no parece tener una única respuesta y entre esas razones estarían los niveles elevados de BlyS, la participación de los TLR, alteraciones en la apoptosis (y eviten su delección) o alteraciones en el BCR y sus correceptores que favorezcan las señales de activación y supervivencia, entre otras posibles causas. Llegados a este punto, linfocitos T (Tfh) autorreactivos dan las señales necesarias para la producción y maduración de dichos anticuerpos, principalmente por medio la vía CD40-CD40L²⁷³²⁷⁴.

Linfocitos T

Por las características de los autoanticuerpos formados, con mutación somática de los receptores, se ha propuesto su producción de forma T-dependiente, lo que implica al linfocito T en la patogenia. No es tan claro el cómo y se deben responder a otras preguntas tales como, en que forma participan lo Th en la formación de anticuerpos anti-DNA ya que el TCR solo reconoce compuestos de naturaleza peptídica. Se han sugerido ciertos mecanismos como que sean las propias secuencias de CDR3 de la cadena pesada las que al ser presentadas en el MHC las que el linfocito T reconozca como ajenas, pero es un área que aún debe dilucidarse. Recientemente se ha demostrado, que la aparición de linfocitos T de memoria específicos contra ciertos antígenos de células apoptóticas que podrían estar detrás de la perpetuación de la enfermedad, posiblemente por un fracaso en la tolerancia periférica^{272,275-277}.

Por otro lado, se han descrito en el paciente con LES otras alteraciones: a) alteraciones en subunidades del TCR que determinan un intensa respuesta b) presencia en reposo de balsas lipídicas ricas en TCR y coestimuladores, que determinan respuestas suprafisiológicas c) alteraciones en la cascada de señales río abajo d) alteraciones epigenéticas que favorecen la transcripción de moléculas coestimuladoras, especialmente CD40L, necesarias para la producción de anticuerpo de forma T-dependiente²⁶⁸²⁷⁸.

Cabe señalar, de forma somera, algunas de las subpoblaciones implicadas:

Linfocitos T cooperador folicular (Tfh). Es la subpoblación T esencial para la producción de anticuerpos de alta afinidad por parte de los linfocitos B. En los pacientes con LES la

subpoblación de Tfh circulantes activados está aumentada y se correlaciona con la actividad clínica. La hiperproducción de IFN α conlleva la síntesis de IL-12 e IL-23 que favorece el compromiso con esta línea celular de Tfh, su futura activación y la consiguiente producción de anticuerpos.²⁷²

Linfocitos T reguladores (Treg). Su capacidad para controlar la respuesta inmune cuando la agresión ha desaparecido los convierten en unos sospechosos habituales de los procesos autoinmunes, donde se señala una posible disfunción. Refiriéndonos a los CD4+, sabemos que alteraciones en su función (Foxp3 v.g.) o en su capacidad para llegar a los tejidos (Foxo1) se asocian con fenómenos autoinmunes en un corto espacio de tiempo. Aunque los datos no son completamente coincidentes, los Treg parecen estar disminuidos en el LES en favor de la línea Th17, posiblemente por el exceso de IL-6 (y déficit de IL-2) que, como se mencionó, polariza hacia esta línea en un medio con TGF- β . El tratamiento con esteroides o antiCD20 se relaciona con aumento de esta subpoblación. No obstante, el conocimiento de las diferentes subpoblaciones Treg (tTreg, pTreg, iTreg, CD8+ Treg, CD4+Tr1 o Th3 entre otras) y su implicación en el LES está aún en desarrollo.^{268,272,279,280}

Linfocitos Th17. Posiblemente la subpoblación más moderna filogenéticamente y cuya función se empieza a comprender recientemente, tomando el nombre de una de las citoquinas que secreta (IL-17). Participan en procesos inflamatorios frente patógenos extracelulares tales como bacterias y hongos de forma y, posiblemente, sea la respuesta celular predominante en el tubo digestivo. En los pacientes con LES parecen estar aumentados y el balance Treg/Th17 correlacionarse con los brotes de actividad. Los niveles altos de IL-6 y bajos de IL-2 observados en estos pacientes parece favorecer a esta línea.^{197,221,281}

Linfocitos T $\gamma\delta$. El papel fisiológico de esta población, así como de las diferentes subpoblaciones de linfocitos, está solo empezándose a conocer y aunque son minoritarios en sangre, están muy representados en piel y mucosas. Diferentes subpoblaciones participan tanto en la activación e inflamación (V δ 2) como regulación (V δ 1) de la respuesta inmune. Se ha descrito una relación inversa entre la actividad de la enfermedad (medida por SLEDAI) o la proteinuria y el número de V δ 2 circulantes, lo que parece estar en relación con el reclutamiento y secuestros de los mismos en órganos diana como el riñón donde participarían en el daño tisular.^{282,283}

MECANISMO LESIONAL

Al igual que en el caso de la patogenia, no está claramente establecido el mecanismo lesional, si bien si existe una idea general del proceso y sabemos que varía según órganos y tejidos, destacando el conocimiento del riñón tras más de 60 años desde que se iniciaron los estudios por biopsia.

Riñón. Una vez se dan las condiciones necesarias para la aparición de los autoanticuerpos, estos forman inmunocomplejos bien a distancia -siendo arrastrados al riñón-, o uniéndose a antígenos ya implantados (como ADN o histonas) en el glomérulo o antígenos propios del podocito (α -enolasa, tubulina, etc.). Los ICC precipitan la activación local de la respuesta inmune, activando al complemento y las cascadas de coagulación. Con ello se produce la liberación de metaloproteinasas y radicales libres, así como el reclutamiento de leucocitos más leucocitos que perpetuarán el daño tisular. Por otro lado ciertas citoquinas producirán el

daño directamente sobre el podocito. En este punto, el daño endotelial y del podocito es inevitable. Son los mecanismos de reparación posteriores los que establecen la posterior fibrosis. Así, se produce la transdiferenciación de células endoteliales a miofibroblastos y la activación de los fibroblastos, lo que lleva a la producción de abundante matriz extracelular que desestructurará la arquitectura original del glomérulo y el túbulo, perdiendo con ello su función fisiológica y, en caso de ser extenso. Llevando a la enfermedad renal crónica. Los principales actores de esta fase parecen ser un subtipo de mastocitos (M2a), citoquinas como el TGF- β o KIM-1, fibroblastos y el propio podocito^{269,284}

Piel. Es otro de los órganos más estudiados y presenta la singularidad de su relación con la exposición a la luz ultravioleta. Posiblemente por alteraciones en procesos como la muerte celular y en la eliminación de los cuerpos apoptóticos, en los pacientes con LES esto implica la liberación de múltiples antígenos propios (algunos de ellos modificados por la propia radiación UV) así como de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias (IFN α o TNF α entre ellas). Los vasos circundantes se vasodilatan, aumentan la expresión de células de adhesión leucocitaria (selectinas e integrinas) así como su permeabilidad, lo que permite la llegada de nuevos leucocitos a la región de la noxa, y también autoanticuerpos. Allí, en el ambiente proinflamatorio y con la formación de complejos antígeno-anticuerpo, las células dendríticas maduran, llevando finalmente con ello a la activación de más linfocitos autorreactivos.

SNC. La presencia de citoquinas inflamatorias y de autoanticuerpos capaces de evitar la barrera hematoencefálica (BHE) no ha sido de todo establecida. Es evidente que citoquinas tales como el IFN α tienen un efecto directo sobre la función neurológica (es un conocido efecto adverso del uso del IFN α exógeno), y es plausible que también lo sea la IL-6. Igualmente, los anticuerpos anti ribosomal-P, anti-b2GPI o ciertos anti-DNA parecen ser capaces de alterar el funcionamiento neuronal, una vez atraviesan la BHE.

CLÍNICA

El LES por su carácter sistémico y la gran variabilidad en su expresión clínica, pertenece al grupo de enfermedades que en ocasiones son catalogadas como “grandes imitadoras”. Por la gran cantidad de manifestaciones descritas, se presenta solo una somera descripción de las principales (remitiendo para una descripción más detallada a los tratados de Dubois o Lahita), y teniendo presente que se volverá a discutir en la sección de mortalidad en el LES.²⁸⁵

Formas familiares

Ya en textos de mediados del siglo XX como en el de Harvey *et al.* se describen casos de agregación familiar, especialmente entre hermanos. Actualmente las mayores tasas las describen los países árabes -remito a la revisión de Ale'ed *et al.*- donde oscila entre el 3-36%, sugiriéndose una relación con el alto grado de consanguinidad -que llega al 70% en algunas poblaciones de medio oriente-. Pistiner *et al.* refieren en una población mayoritariamente caucásica un antecedente de LES en el 16% de los casos (un 10% considerando familiares de primer grado), mientras que en la población hispana la cifra descrita es menor con un 6% de la cohorte GLADEL (entendido como un familiar con LES) o un 5% en la LUMINA (si bien solo se consideraron los familiares de primer grado). En Taiwán este porcentaje bajó al 1,3% (2,3% para las mujeres y 0,4%) lo que les llevaba a estimar un RR de ~17-23 de desarrollar LES en los familiares de primer grado de pacientes con dicha enfermedad. No hay datos que apoyen un curso clínico diferente entre las formas familiares y casos esporádicos^{1,15,33,286-289}

LES en edad pediátrica

Si bien la incidencia de la enfermedad a estas edades aún es baja, es una patología a tener en cuenta en el paciente pediátrico. Parece existir un patrón de enfermedad algo diferente en esta población y, de hecho, un amplio estudio brasileño ha llegado a sugerir diferencias entre los subgrupos de la edad pediátrica, según se acercasen más a la edad adulta, aunque no existían diferencias en las manifestaciones graves como la nefritis lúpica o neurolupus. Diversos estudios apuntan a que en esta población la enfermedad muestra un curso más agresivo que a edades más avanzadas.²⁹⁰⁻²⁹²

La afectación renal en esta edad es más frecuente que en los adultos, detectándose en aproximadamente dos tercios de los pacientes con LES, predominando las glomerulonefritis tipo IV. En estas edades, se hace muy necesario el seguimiento del sedimento (y la biopsia renal cuando esté indicada), pues ligeras elevaciones de la creatinina sérica pueden indicar un extenso daño glomerular. La instauración de una enfermedad renal así como la terapéutica con citostáticos pueden interrumpir el crecimiento, y también las posibilidades de un fallo ovárico, lo que constituye una dificultad añadida a la posibilidad de una enfermedad renal terminal.²⁹³

La afectación del sistema nervioso central por lo general es leve y se presenta en forma de pequeños déficits cognitivos y de memoria que, lógicamente, pueden interferir en la capacidad escolar del paciente. Las formas graves de neurolupus, globalmente no parecen ser más frecuentes que en la población adulta si bien, de forma particular, la corea si es más habitual en la población pediátrica.²⁹³

La afectación articular no parece diferir de la de la población adulta en prevalencia o forma de presentación y, en todo caso, sería algo menos frecuente. También la NOA es habitual

en estos pacientes y debe ser tenida en cuenta ante un niño con dolor mecánico persistente en cadera y rodillas. La afectación muscular es poco frecuente.^{292,293}

La afectación dermatológica es habitual, pero su expresión puede ser diferente a la del adulto, siendo menos común el rash en alas de mariposa y más las formas vasculíticas o bullosas. También es menos frecuente el lupus discoide.²⁹³

Las manifestaciones cardíacas parecen ser más comunes en el niño que en el adulto, aunque en muchos casos pueda ser paucisintomática, y si bien la pericarditis es la más frecuente, la miocarditis y la endocarditis son algo más habituales que en el adulto, así como los eventos isquémicos relacionados con la arterioesclerosis acelerada. No parece existir un patrón diferencial en las manifestaciones pulmonares en el paciente pediátrico.²⁹³

De las manifestaciones hematológicas, destaca la anemia que es muy frecuente y sugestiva de trastornos crónicos, si bien la anemia hemolítica y trombocitopenia también podrían ser más habituales en este subgrupo de pacientes. Con respecto a los hallazgos de laboratorio, la presencia de ANA es casi universal y, aunque hay algunos datos contradictorios, múltiples series muestran una mayor prevalencia de antiDNA y antiSm en esta población.^{291,292}

La supervivencia en estos pacientes ha mejorado francamente en los últimos tiempos, y así en Chile se reportó una supervivencia de 28% a los 10 años entre 1964-1980 en pacientes pediátricos con NL frente al 86% de entre 1984-2000. No obstante, la mortalidad es superior al resto de los pacientes LES con RME que van de \approx 6-18. Hay que tener en cuenta que el pronóstico de la enfermedad, además de por la propia enfermedad, se ve comprometido por el riesgo de incumplimiento terapéutico y de las medidas higiénicas (especialmente en los referido a la exposición solar) en esta población.^{292,294,295}

LES de inicio tardío

Se ha definido LES de inicio tardío como aquel que aparece en mayores de 50 años, edad a la que por lo general se han producido los cambios hormonales propios de la menopausia, y por los que, al menos en parte, la predisposición por el sexo femenino de la enfermedad debería diluirse. Y esto parece observarse en algunas como la de Boddaert et al. (donde la razón hombre:mujer cae a 2,6:1) o en la española de Alonso et al. (\approx 4:1, aunque sin diferencias significativas), pero no así en otras series en las que se mantienen razones entre \approx 7-11:1^{18,292,296,297}.

Si parece existir más concordancia en que existe un patrón clínico diferente en estos pacientes. La afectación mucocutánea es menos frecuente y florida (especialmente eritema malar, fotosensibilidad y alopecia), mientras que la articular es tanto o más frecuente que en los pacientes con un debut más temprano. También la pleuritis, la neumopatía intersticial o el síndrome de Sjögren parecen ser más frecuentes en esta población, mientras que el neurolupus, la nefritis, y el riesgo de enfermedad renal terminal son claramente menores. Desde el punto de vista serológico también es menos expresivo. Así, en términos generales, la enfermedad parece mostrar un comportamiento menos agresivo, pero en una población añosa e inherentemente con mayor comorbilidad, por lo que muestran por lo general un pronóstico peor a medio-largo plazo^{18,292,295-297}

LES en el hombre

Como se expuso previamente, el LES es mucho menos frecuente en el hombre (en proporción cercana a 1:10). Al ser menor la prevalencia, la sospecha es menor, pudiendo retrasar el diagnóstico –aspecto controvertido e inconstante, así en la cohorte GLADEL se observa lo contrario-. A ello se añaden ciertas particularidades clínicas que parecen ensombrecer algo más el pronóstico.²⁹⁸

Por un lado, la enfermedad parece ser algo más agresiva, pues varios estudios muestran una mayor prevalencia de enfermedad renal, e incluso que el curso de la glomerulonefritis es peor que en las mujeres. Además, otras manifestaciones que se asocian con un peor pronóstico también se han descrito más frecuentemente en hombres, tales como: afectación del SNC, trombosis vasculares, anemia hemolítica y trombocitopenia, así como la presencia de anti-Sm. Por otro, la expresión clínica puede ser algo variable y abundar en el retraso diagnóstico. Así, la fotosensibilidad, el eritema malar o las úlceras orales, sugestivas de la enfermedad serían, en esta población, menos habituales.^{299,300}

Los datos actuales señalan que los hombres con LES tienen un pronóstico a corto-medio plazo peor que las mujeres con la misma enfermedad, tanto en mortalidad como en discapacidad. Las divergencias en los estudios aparecen cuando se valora el riesgo de muerte comparándolo con el de la población general por medio de RME, pues también entre los hombres sin LES la mortalidad es mayor a la de las mujeres y, por ello, se pueden observar RME menores para ellos a pesar de tener supervivencias menores si se valoran por curvas de Kaplan-Meier (se expondrá con más detalle en el apartado de mortalidad)²⁹⁹⁻³⁰¹.

Nefritis lúpica

La NL está presente en el 38,3% de los pacientes con LES según un extenso registro internacional, si bien estas cifras se mueven un amplio rango según la edad, etnia y forma de diagnóstico de la NL. En ese mismo estudio se observó la evolución a ERCT en el 10,1% de los pacientes con NL a los 10 años. Otros estudios epidemiológicos, han señalado que esta evolución a ERCT es más frecuente en pacientes de raza afroamericana y posiblemente en indios norteamericanos. Esta evolución a la disfunción renal lo convirtió en la primera causa de muerte tras la introducción de los esteroides.³⁰²

Desde el punto de vista clínico, la NL presenta una gran variabilidad sintomática, desde el paciente asintomático al síndrome nefrótico florido. No obstante, aunque la actividad renal pueda pasar desapercibida, por lo general suelen existir síntomas extrarrenales de LES durante los brotes de actividad.³⁰³

El paciente puede presentarse con astenia, ganancia ponderal, hipertensión, edemas palpebrales y referir orinas espumosas. A medida el cuadro progresa los edemas se generalizan, puede aparecer ascitis y derrames pleuropulmonares, oliguria y en los casos más graves clínica derivada de la uremia. En ocasiones son los trastornos de coagulación del síndrome nefrótico los que hacen acudir al paciente con un proceso tromboembólico. En otros casos es el hallazgo analítico de un deterioro de la función renal en un paciente sin diagnóstico previo del LES el que hace evidentes síntomas que, hasta el momento, habían pasado desapercibidos.³⁰³

SNC

La afectación del SNC supone uno de las formas más graves de afectación en el LES y durante años ha supuesto una de las primeras causas, junto con la NL, de morbimortalidad en la enfermedad. Además su expresividad y severidad es enormemente variable.^{304,305}

La epidemiología es peor conocida, pues se observan importantes discordancias entre los estudios publicados, frutos de definiciones de neurolupus diferentes. En aquellos casos que se consideran síntomas leves (como cefalea, distimia, alteraciones cognitivas, etc.) la presencia descrita es casi universal, cayendo a menos de la mitad cuando se excluyen estos síntomas. Con el fin de facilitar su estudio –dado que solo las crisis comiciales y la psicosis quedaban recogidos en los criterios clasificatorios- la ACR acotó cerca de una veintena de síndromes neuropsiquiátricos observados en esta población.^{304,305}

Crisis comiciales. Incluido en los criterios diagnósticos de LES por décadas, aparece en torno a un 10% de los casos. Las formas más frecuentes son las convulsiones tónico-clónicas y las parciales complejas y, por lo general, se producen en pacientes con gran actividad LES y anticuerpos antifosfolípidos (principalmente en aquellos con lesiones de tipo vascular cerebral).³⁰⁴

Psicosis lúpica. Manifestación poco frecuente (<10% en la mayoría de las series) que se caracteriza por la presencia de un delirio más o menos organizado que suele asociarse a pseudoalucinaciones y alucinaciones, principalmente auditivas. El cuadro, normalmente, se da durante los primeros años de la enfermedad y puede resolverse en semanas aunque existe el riesgo de cronificación y recurrencias a lo largo de la enfermedad. Es necesario que se descarten otras posibles etiologías como la psicosis esteroidea.³⁰⁴

Síndrome confusional agudo. Cuadro de instauración aguda en el que predomina la disminución del nivel de conciencia pero en el que igualmente, es posible observar pseudoalucinaciones y alucinaciones, alteraciones del comportamiento y trastornos del estado del ánimo. Su aparición puede estar relacionada con la actividad de la enfermedad, pero es preciso valorar un amplio abanico de posibilidades diagnósticas (alteraciones metabólicas, infecciones, farmacológico...) antes de atribuirlo definitivamente al LES.³⁰⁴

Enfermedad cerebrovascular. Mucho más frecuentes que en la población general, debido a múltiples factores entre los que destacan la hipercoagulabilidad (especialmente anticuerpos antifosfolípidos) y la aterosclerosis acelerada. Los ictus isquémicos son varias veces más frecuentes que los hemorrágicos, y no presentan características diferenciales a los de la población general. Pueden suceder de forma temprana en la enfermedad, y al persistir los factores que los provocaron, pueden recurrir.³⁰⁴

Trastornos del movimiento. No son manifestaciones frecuentes en el paciente LES. De ellas la más frecuente es la corea, que suele debutar en las fases iniciales de pacientes con LES, ser unilateral, resolverse en semanas, pudiendo recurrir en un cierto número de casos. Cuadros como ataxia cerebelosa, parkinsonismo o hemibalismo son bastante infrecuentes.³⁰⁴

Mielopatía. La mielitis es una afectación poco frecuente pero grave, de etiología no del todo aclarada (pues pueden concurrir fenómenos vasculíticos, trombóticos y anticuerpos anti-neuronales específicos). Por lo general en forma de paresia de inicio brusco (paraplejía o tetraplejía) con déficit sensitivo y afectación de esfínteres. La radiología demuestra edema que puede extenderse a varios niveles y el LCR muestra proteinorraquia, pleocitosis en ocasiones con ligero consumo de glucosa. Si se inicia tratamiento agresivo de forma precoz, puede observarse recuperación en más de la mitad de los casos.³⁰⁴

Neuropatía. La polineuropatía sensitiva distal simétrica es la más frecuente, en forma de parestesias/disestesias con hipoestesia en la exploración. Menos frecuentes son la mononeuritis múltiple, la radiculopatías o enfermedad desmielinizante periférica que pueden presentarse en el contexto de un LES activo. La afectación de pares craneales es menos habitual, suele ser transitoria –respondiendo al tratamiento esteroideo- y III, V, VI y VII pares craneales suelen ser los más afectados.³⁰⁴

Cefalea. Muy frecuente en pacientes con LES, pero dada su alta prevalencia en la población general, su asociación en ocasiones ha sido discutida. Con diferencia la más frecuente es la cefalea tensional pero, al igual que en la población general, deben valorarse señales de alarma que sugieran una patología grave, pues en el LES los fenómenos cerebrovasculares e infecciones son más frecuentes.³⁰⁴

Trastornos cognitivos y del ánimo. Muy frecuentes en el paciente con LES, en los que la enfermedad por un lado y la propia percepción de la enfermedad crónica (y las limitaciones que impone) pueden jugar un papel relevante. Desde el punto de vista cognitivo suelen detectarse alteraciones en la atención, memoria o velocidad psicomotriz. Por otra parte, los trastornos ansiosos y depresivo son bastante habituales.³⁰⁴

Otras manifestaciones poco frecuentes. La meningitis aséptica es menos frecuente que en otras enfermedades autoinmunes, por lo general <1% de los pacientes, y de curso y hallazgo similar a otras meningitis linfocitarias. En ocasiones se observa una enfermedad desmielinizante, muy similar clínicamente a la esclerosis múltiple en el contexto de un LES (especialmente con AFL).³⁰⁴

Afectación pulmonar

Afectación pleural. Con diferencia la más frecuente de las formas, y como serositis se documenta más frecuentemente que la pericarditis. El dolor de características pleuríticas puede aparecer de forma más o menos aguda, pudiendo ser bilateral, y asociarse a derrame, que si es de intensa cuantía puede asociarse con disnea. En los casos que se realiza toracocentesis, el líquido es de características inflamatorias con PMN y linfocitos, sin consumo de glucosa y en el que habitualmente se puede demostrar la presencia de anticuerpos antinucleares.³⁰⁶

Neumonitis lúpica y hemorragia alveolar. A ambos procesos -poco frecuentes, agudos y graves- que cursan con disnea y tos, se les suele asociar síntomas sistémicos como fiebre. En un alto números de casos (≈50%), especialmente si se retrasa el tratamiento, progresan a una insuficiencia respiratoria letal. La presencia de hemoptisis y una caída del hematocrito suelen orientar hacia la segunda, si bien en múltiples casos, se precisa de una fibrobroncoscopia para llegar al diagnóstico definitivo.³⁰⁶

Neumopatía intersticial. Existen diversos patrones histológicos asociados al LES, si bien clínicamente su comportamiento es muy similar, con disnea de esfuerzos y tos seca. El patrón histológico predominante es el de neumopatía intersticial no específica, seguida a cierta distancia de la neumopatía intersticial linfocítica (especialmente si concurre un SS), la neumonía organizada y la neumopatía intersticial usual, siendo esta última la de peor pronóstico.³⁰⁶

Pulmón encogido (*Shrinking lung*). Entidad característica del LES, de causa no aclarada, en la que un pulmón anatómicamente normal presenta un patrón espirométrico restrictivo, y en la que las radiografías suelen revelar una elevación de un hemidiafragma. El cuadro cursa con disnea de esfuerzo subaguda, que puede asociarse a ortopnea y dolor pleurítico, pero que por lo general muestra un comportamiento benigno.³⁰⁶

Hipertensión arterial pulmonar. Manifestación poco frecuente (<5%) con variaciones entre las series según la etnia, y especialmente según el método diagnóstico. El cuadro clínico es de disnea progresiva con tos y no tiene que ir en relación con la actividad de la enfermedad. El diagnóstico definitivo requiere, tras un estudio inicial, un cateterismo cardiaco de cavidades derechas para conocer las presiones, así como respuesta a fármacos. Si la enfermedad progresa, aparecen los síntomas de insuficiencia cardiaca derecha y la insuficiencia respiratoria. Se considera de mal pronóstico, si bien con las series recientes señalan una mejoría en el curso de la enfermedad con la nueva terapéutica.³⁰⁶

Otras manifestaciones. El tromboembolismo pulmonar es una manifestación relativamente frecuente, especialmente si concurre un SAF, y aunque no presenta características específicas en el paciente con LES, si obliga a tenerlo muy presente en el estudio de disnea y dolor torácico. La afectación bronquial o bronquioalveolar no es característica del LES.³⁰⁶

Afectación digestiva

Afectación gastroesofágica. La afectación esofágica es menos frecuente y grave que en la esclerodermia. Sin embargo, cierta dismotilidad y síntomas secundarios a reflujo gastroesofágico tales como la pirosis pueden aparecer en una cuarta parte de los pacientes. Las úlceras pépticas se describen en algunos estudios como más frecuentes que en la población general debido principalmente al uso de AINEs, antiagregantes y esteroides, pues no se ha descrito por el momento una mayor incidencia de *Helicobacter pylori* en estos pacientes. La gastritis autoinmune que ocasionalmente se describe, se asocia con el SS.³⁰⁷

Pancreatitis. Manifestación poco frecuente (≈5%) pero grave. Se relaciona con una mortalidad aún mayor a la observada en la población general. La actividad lúpica y ciertos fármacos usados durante la enfermedad son factores añadidos a otras causas habituales de pancreatitis (colelitiasis, hipertrigliceridemia, etc).³⁰⁷

Afectación hepática. Ligeras elevaciones de las enzimas hepáticas como hallazgo analítico son detectadas en cerca de la mitad de los pacientes. En muchos casos es atribuible a fármacos (AINEs o metotrexate entre ellos) o al síndrome metabólico en aquellos pacientes que lo padecen. La hepatitis autoinmune es una causa de hipertransaminasemia en estos pacientes, por lo general de curso subagudo y paucisintomática al menos en las primeras etapas. La cirrosis biliar primaria se ha asociado con la presencia de un síndrome de Sjögren. Por último, el

síndrome de Budd-Chiari y la hiperplasia nodular regenerativa son propias de pacientes con síndrome antifosfolípido. En el paciente con LES hay que añadir a las causas de ascitis la afectación peritoneal por la propia enfermedad.³⁰⁷

Afectación intestinal. Los trastornos de motilidad o patología funcional, es frecuente en la población general y por ello es habitual encontrarla en el paciente con LES. Mucho más infrecuente (<1%) pero mucho más grave –y con una elevada mortalidad- es la vasculitis mesentérica que, además de síntomas locales en forma de dolor abdominal cólico, puede asociarse a fiebre y añadir síntomas secundarios a una perforación intestinal. Igualmente grave es la isquemia mesentérica –no vasculítica- que se describe como causa de muerte en múltiples series. La coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal y LES es infrecuente. Del mismo modo, tampoco es habitual la enteropatía pierde-proteínas pero ha de sospecharse en pacientes con diarrea e hipoalbuminemia sin proteinuria demostrable.³⁰⁷

Afectación cutánea y mucosa

Lupus agudo. Manifestación clásica y muy frecuente. Lesiones eritematosas con un grado variable de edema que, en ocasiones, asocia cierta descamación que dura de días a semanas. La localización clásica es la malar, respetando surco nasogeniano, en las conocidas “alas de mariposa” o *vespertilio* (murciélago en latín), pero es habitual su extensión a zonas fotoexpuestas de tronco y brazos. Las lesiones son autolimitadas y curan sin secuelas, salvo en los extraños casos en los que se presente en forma de *síndrome de Rowell* –variante similar a una necrosis epidérmica tóxica extensa-.³⁰⁸

Lupus subagudo. Muy frecuente. Afectación de regiones fotoexpuestas, principalmente lateral de la cara, cuello, tronco y superficies extensoras. Las lesiones son inflamatorias, eritematosas, en ocasiones anulares o con descamación fina por lo que el aspecto puede ser eczematoso o psoriasiforme. Por lo general se resuelven con la terapéutica sin dejar cicatriz, pero si pueden provocar cierta despigmentación.³⁰⁸

Lupus discoide. Forma crónica característica. Presente en cara, cuero cabelludo y cuello en las formas localizadas y más allá de estas regiones en la generalizada. La lesión típica es una pápula eritematosa que confluye formando placas bien definidas, con escamas muy adherentes que cubren los folículos pilosos subyacentes en forma de tapones córneos (la cara interna de la escama muestra un aspecto “en lengua de gato” al retirarse). Las lesiones aparecen especialmente en zonas fotoexpuestas o por otras agresiones físicas (*fenómeno de Köbner*) y pueden progresar a la atrofia de los tegumentos, con lo que pueden llevar a dejar despigmentaciones, cicatrices y alopecia como secuela.³⁰⁸

Lupus profundo o paniculitis lúpica. Relativamente frecuente (≈10%), cursa con inflamación del panículo adiposo subcutáneo, produce nódulos indurados dolorosos –puede haber en superficie otras lesiones asociadas, especialmente discoides- que pueden resolverse con atrofia del tejido celular subcutáneo, dejando cicatrices deprimidas.³⁰⁸

Lupus tumidus. Afectación poco frecuente. Lesiones eritematosas sobreelevadas en forma de pápulas o placas en zonas fotoexpuestas –principalmente cabeza y tronco- que pueden asociar cierto edema, pero no escamas ni tapones córneos. Se resuelve sin dejar secuelas.³⁰⁸

Lupus hipertrófico o verrugoso. Manifestación muy infrecuente en la que las lesiones discoideas se cubren gruesa placa hiperqueratósica muy adherente. Son bastante refractarias al tratamiento, y al igual que la discoide, pueden curar con secuela. ³⁰⁸

Sabañón lúpico. Forma infrecuente. Pápulas rojo-violáceas que aparecen tras la exposición al frío en partes acras, principalmente dedos de pies y manos. A diferencia del sabañón idiopático, tiende a persistir al aumentar las temperaturas. ³⁰⁸

Fotosensibilidad. Una de las firmas características del LES. La exposición a radiación ultravioleta (luz solar o fuentes artificiales como p.ej. fotocopiadoras) puede precipitar un brote de actividad, por lo general a los 7-14 días tras la exposición, con o sin afectación cutánea. ³⁰⁸

Afectación mucosa oral. Las úlceras habituales, son muy frecuentes –especialmente durante los brotes de actividad–, indoloras y transitorias de profundidad y extensión muy variable, en ocasiones llevan a extensas mucositis. También habitual es la presencia de lupus discoide en mucosa labial y oral, en forma de placas dolorosas sobreelevadas e inflamatorias que dejan cicatriz al resolverse. También pueden producir ciertas molestias la presencia de liquen plan oral, que en estos pacientes es más frecuente. La gingivitis y la enfermedad periodontal es más frecuente en aquellos pacientes con síndrome de Sjögren debido a las alteraciones cuantitativas y cualitativas en la producción de la saliva. ³⁰⁸

Afectación nasal, faríngea y laríngea. La afectación de la mucosa nasal es frecuente pero inespecífica, y solo de forma muy esporádica evoluciona a perforación del tabique nasal. La presencia de edema en faringe y laringe se observa ocasionalmente. La afectación de la articulación cricoaritenoides es mucho menos frecuente que en la artritis reumatoide y es causa de parálisis de las cuerdas vocales y estridor. La policondritis recidivante es otra causa de afectación a dicho nivel, poco frecuente pero asociada con el LES. ^{308,309}

Afectación articular y muscular

Artritis. Es una de las manifestaciones más frecuentes, presente en casi la totalidad de los pacientes con LES en el curso de la enfermedad. La clínica habitual es una artritis no erosiva, no deformante, que afecta principalmente a carpo, metacarpo, interfalángicas proximales y rodillas, de forma simétrica y su curso es intermitente. La sinovitis no suele ser muy marcada, y en los casos que se realiza una artrocentesis, el líquido es claro con escasa celularidad y proteínas. ³¹⁰

Artropatía de Jaccoud. Manifestación de prevalencia variable. Se caracteriza por la afectación deformante de las articulaciones de las manos (también en los pies) y es reducible. Las lesiones típicas son la de cuello de cisne y en *boutonnière*, y responden a un mecanismo de tenosinovitis e hiperlaxitud ligamentosa. Estas lesiones suelen resolverse sin secuelas, pero si perduran en el tiempo, se pueden producir cambios degenerativos secundarios haciéndose fijas. ³¹⁰

Artritis erosiva. La presencia de una poliartritis erosiva simétrica es infrecuente –más en la EMTC), y se ha denominado *Rhupus* al coexistir síntomas de AR y LES, y es posible demostrar en ellos anticuerpos anti-cíclicos citrulinados. ³¹⁰

Necrosis ósea avascular. Manifestación habitual en los pacientes con LES, si bien pueden ser silentes en un número desdeñable de casos. La cabeza del fémur suele ser la localización más frecuente, pero también es frecuente ver afectación de cóndilos femorales, cabeza humeral y meseta tibial. La presentación típica es un dolor mecánico en la cadera, persistente a pesar de un adecuado control de la actividad LES. El principal factor de riesgo para la NOA es el uso de dosis elevadas de glucocorticoides.³¹⁰

Osteoporosis. Al igual que en la NOA, el principal factor de riesgo es el uso de esteroides, si bien concurren otros relevantes como el fallo ovárico, déficit de vitamina D o la enfermedad renal. Las cohortes muestran osteoporosis en hasta una cuarta parte de los pacientes, siendo la columna lumbar la región más afectada. Además se ha descrito un riesgo mayor de fractura a igual valor densitométrico en los pacientes con LES, lo que podría indicar las alteraciones en la estructura ósea no valorados por la DMO.³¹⁰

Tendinitis y tenosinovitis. Muy frecuentes en el paciente con LES y, como se dijo, es el mecanismo subyacente de la artropatía de Jaccoud. No es habitual la rotura tendinosa espontánea.³¹⁰

Miopatía. Las mialgias son un síntoma frecuente en el paciente con LES. Sin embargo, la miopatía es infrecuente. Por un lado se puede observar miopatía por fármacos como esteroides, antipalúdicos y estatinas (en las dos primeras la CPK habitualmente se encuentra en niveles normales). La miositis lúpica se da en un 5-10% de los casos y suele ser de inicio insidiosos, afectando al nivel proximal de cintura escapular y pélvica, con elevación sérica de enzimas musculares.³¹⁰

Afectación cardiaca

Pericarditis. Manifestación cardiaca más frecuente, que puede asociar o no derrame pericárdico y, por lo general, de comportamiento benigno. En ciertos casos, especialmente si se ha demorado el diagnóstico, se puede llegar al taponamiento cardiaco, siendo causa de algunas de las muertes descritas en las series.³⁰⁶

Valvulopatía. La afectación valvular es frecuente ($\approx 30\%$) en el paciente LES. Por lo general se trata de insuficiencias valvulares leves asintomáticas o paucisintomáticas, y son más habituales en pacientes con AAF. La endocarditis de Libmann-Sacks, es una manifestación menos habitual (10%) actualmente.³⁰⁶

Miocarditis. Manifestación poco frecuente ($\approx 5\%$) en la era post-esteroides, si bien parece existir una afectación más o menos silente en casi el 10% de los pacientes con necropsia. La clínica deriva de los síntomas de insuficiencia cardiaca de instauración más o menos rápida. En ocasiones puede ir acompañada de una clínica sistémica asociada.³⁰⁶³¹¹

Toxicidad cardiaca por antipalúdicos. Los antipalúdicos se han asociado de forma poco frecuente con trastornos de conducción, en ocasiones requiriendo a implantación de marcapasos, así como prolongación de QT y, en los casos más graves, con taquicardias ventriculares en *torsades de pointes*. La miocardiopatía restrictiva por antipalúdicos es una afectación poco frecuente, relacionada con dosis acumulada y más habitual con la cloroquina que con la hidroxicloroquina.³⁰⁶

Isquemia. La patología coronaria es mucho más prevalente en los pacientes LES, apareciendo los eventos isquémicos en edades mucho más tempranas (se comentará más adelante). De hecho, ha comenzado a incluirse en las nuevas escalas de estratificación de riesgo cardiovascular, observándose en dichas cohortes un riesgo de evento vascular (incluyendo cerebrovascular) ajustado en 10 años 1,5-2,15. Las características clínicas no son específicas en el paciente LES, si bien al darse en mujeres la presentación clínica puede no corresponderse con lo que tradicionalmente se ha llamado “forma típica”, pues esta descripción se hizo basándose en estudios principalmente con hombres.³⁰⁶

Afectación hematológica

Anemia. Esclarecer la causa última de la anemia en un paciente LES puede ser sumamente complejo al concurrir, por lo general, múltiples factores.³¹²

Anemia de trastornos crónicos. La forma más frecuente de anemia en el paciente lúpico. En ella múltiples factores facilitan un estado de anemia hiporregenerativa, que en la mayoría de los casos es leve y paucisintomática, si bien en algunos casos puede llegar al rango transfusional.³¹²

Anemia por déficit de factores. La ferropenia es la segunda causa más frecuente -y a menudo se presenta asociada con la anterior. Principalmente secundaria a pérdidas ginecológicas y, en menor medida digestivas en el contexto del uso de fármacos gastrolesivos. Los déficits de vitamina B12 y fólico son infrecuentes, y aunque deben considerarse ante anemias macrocíticas, suelen deberse a otros factores como la toxicidad de fármacos (que en casos como del metotrexato pueden interferir en la vía del folato sin que exista deficiencia).³¹²

Aplasia. La aplasia roja pura se ha descrito en el LES –así como en otras conectivopatías– fruto de efectos directos humorales y celulares sobre los progenitores eritropoyéticos.^{313 312}

Anemia hemolítica autoinmune. Si bien algo menos frecuente (1 de cada 10 aproximadamente), se asocia con formas de presentación más súbitas y profundas y, con ello más sintomáticas. La sintomatología propia de la anemización suele ser más marcada por lo abrupto y, en ocasiones, hay datos que sugieren la hemólisis intravascular como la ictericia conjuntival o incluso hemoglobinuria. Si bien la causa más frecuente de anemia hemolítica en el LES es la autoinmune (mediada por anticuerpos fríos o calientes), se pueden observar otras etiologías tales como la microangiopática o mediada por fármacos.³¹²

Síndrome hemofagocítico / Síndrome de activación macrofágica. Manifestación poco frecuente, en la que se produce una intensa activación inmune que deriva en la destrucción varias líneas celulares centrales y periféricas. La mayoría de los casos se ha descrito en el contexto de un brote de actividad y, en menor medida, durante una infección. Cursa con fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías en un paciente pancitopenia, en el que además no es infrecuente observar síntomas neurológicos centrales o periféricos. Es un proceso grave, con una mortalidad importante. El diagnóstico se basa en marcadores serológicos, y la hemofagocitosis que le da nombre no es imprescindible para el mismo ni patognomónica.^{312,314}

Trombocitopenia. La trombocitopenia es una manifestación frecuente, que puede observarse en casi la mitad de los pacientes, si bien suele ser leve y asintomática. La presencia

de plaquetopenia es en algunas cohortes un marcador pronóstico, y se asocia a formas más agresivas de la enfermedad. La fisiopatología es multifactorial, si bien el mecanismo principal parece ser la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, al igual que en la de la púrpura trombocitopénica idiopática. Otras causas menos frecuentes de trombocitopenia son aquellas secundarias a la microangiopatía trombótica que, pueden darse en el LES en forma de púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico, el síndrome HELPP, la coagulación intravascular diseminada o el SAF catastrófico.³¹²

Alteraciones leucocitarias. La leucopenia y linfopenia son muy frecuentes, y se pueden observar en casi la totalidad de los pacientes con LES en el trascurso de su enfermedad. La neutropenia rara vez es severa, y establecer su causa última puede ser complejo si concurre actividad lúpica con el uso de esteroides y citostáticos.³¹²

Adenopatías. Manifestación clínica muy habitual e inespecífica en pacientes con LES (hasta en dos tercios de los pacientes de algunas series). Por lo general, por su localización y características exploratorias sugieren naturaleza benigna. No obstante, en los casos dudosos en los que se recurre a la biopsia, se objetiva una hiperplasia folicular linfoide que, en ocasiones, se asocia a zonas de necrosis.³¹²

Enfermedad de Kikuchi. Cuadro por lo general autolimitado, de linfadenitis histiocítica necrosante que cursa con adenopatías cervicales, fiebre y síntomas generales inespecíficos, por lo que suele ser preciso el estudio histológico para descartar un proceso linfoproliferativo. Aunque se ha descrito coexistente con el LES, hay más casos descritos de enfermedad de Kikuchi precediendo al LES, en meses o años.³¹²

Síndromes linfoproliferativo y mieloproliferativos. Diversos estudios epidemiológicos apuntan a una incidencia de linfomas no Hodgkin de unas 4 veces mayor en estos pacientes, con un riesgo aumentado en menor grado para otras neoplasias hematológicas como las leucemias. No parece existir un patrón específico ni existe un cribado claramente establecido más allá de algunas recomendaciones en pacientes con síndrome de Sjögren en la que crioglobulinas y complemento se han sugerido como marcadores séricos de alarma³¹⁵.

Bazo. La esplenomegalia es una manifestación que puede estar presente en hasta la mitad de los casos. Por lo general asintomática y asociada a hepatomegalia -en la que subyace una fibrosis periarterial en capas de cebolla; la ruptura espontánea es anecdótica. Sin estar relacionado con lo anterior, en un número menor (algo menos del 5%) parece existir una asplenia funcional que hace a estos pacientes especialmente susceptibles a patógenos encapsulados.³¹⁶

Oftalmológica

Esclera, córnea, cámara anterior y cornea. La afectación inflamatoria de la cámara anterior es menos frecuente que en otras conectivopatías. La queratoconjuntivitis seca es la manifestación más frecuente en casi un tercio de los pacientes, particularmente en aquellos con un Sjögren secundario. La epiescleritis, proceso de carácter benigno, es mucho más frecuente que la escleritis o la uveítis. Relacionado muy probablemente con el uso de esteroides, se da una alta frecuencia de cataratas subcapsulares (≈30%), siendo mucho menos frecuentemente glaucoma (<5%).³¹⁷⁻³¹⁹

Retina y nervio óptico. La afectación retiniana es poco frecuente desde la introducción de los esteroides, pasando de más del 50% de los casos a algo menos del 10% actualmente. En la mayoría de los casos se expresa como pequeños infartos retinianos periféricos y asintomáticos, pero en ocasiones, de forma mucho menos frecuente se produce una vasculopatía oclusiva generalizada que puede comprometer gravemente la agudeza visual. La maculopatía por antipalúdicos es una causa de escotoma en estos pacientes, si bien las revisiones oftalmológicas suelen detectarla antes de que sea claramente manifiesto. Por último, la neuritis del nervio óptico es una causa poco frecuente de pérdida de visión y su forma de presentación es muy variable³¹⁸.

DIAGNÓSTICO

Al diagnóstico se llega en el contexto de una clínica sugestiva de la enfermedad con hallazgos inmunológicos compatibles. A pesar del mejor conocimiento de la enfermedad y de la mejora en la detección de autoanticuerpos, aún hoy, múltiples estudios indican un retraso diagnóstico de la enfermedad, con un 50% de los pacientes siendo diagnosticados entre 6-24 meses después del inicio de la enfermedad, incluso en países desarrollados.³²⁰

Autoanticuerpos

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, la interpretación de los autoanticuerpos ha de hacerse con mucha cautela, pues incluso aquellos con especificidad elevadas pueden confundirnos dada la baja prevalencia de la enfermedad en la población general y, por ello, solo son útiles ante una sospecha establecida. A la inversa, la sensibilidad de los ANA es muy elevada, y el número de casos seronegativos es <5%.

Por el contrario, el resto de autoanticuerpos son menos constantes, y varían entre etnias y tipo de presentación. Aunque los métodos para determinarlos son variables, es habitual que se realicen por ELISA. Se presenta el papel en el diagnóstico de los principales autoanticuerpos en la Tabla 8.

ANA	Basado en técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Su sensibilidad es muy elevada, pero su especificidad es baja apareciendo en otras muchas enfermedades crónicas y a títulos bajos en hasta el 30% de la población general (especialmente en mujeres y ancianos). Antes del pleno desarrollo de otras técnicas el patrón de IFI podía orientar al tipo de autoanticuerpo presente. ³²¹
AntiDNA	Presentes en hasta un 70% de los pacientes con elevada especificidad. Se asocian con la presencia de nefritis (algunos frente NMDA también a neurolupus). Frecuentemente se correlacionan con la actividad, precediendo al brote de actividad clínica. ²⁵² .
AntiRo	Presente en aproximadamente un tercio de los casos. Se asocia a SS, fotosensibilidad, lupus subagudo, neumonitis y trombocitopenia. Patogénico en el LES neonatal.
AntiLa	Ligeramente menos frecuente que el anterior, con el que suele concurrir. También se asocia con SS, lupus subagudo y LES neonatal.
AntiSm	Varía según la etnia, siendo más frecuente en población afroamericana, y globalmente en aproximadamente un tercio de los pacientes. Elevada especificidad, relacionado con la nefritis y neurolupus entre otras. Algunos estudios lo han relacionado con la mortalidad.
AntiRNP	Aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes. Se asocia con patología pulmonar, neurolupus y fenómeno de Raynaud, y n menor riesgo de nefritis.
Anti Ribosomal P	En torno a uno de cada diez pacientes (más en asiáticos). Principalmente asociado con el neurolupus, pero también con la nefritis y, más habituales, en pacientes con enfermedad activa. ²⁵⁶ .
Anti-Histonas	Aunque se relacionan con el lupus inducido por fármacos, también están presentes en los pacientes con LES.

Tabla 8 - Papel en el diagnóstico de diversos autoanticuerpos en el LES

Criterios clasificatorios

Aunque hay que tener presente que son criterios clasificatorios, lo cierto es que su utilidad a la hora de ayudar al diagnóstico es indudable. Con más de 40 años de historia, los criterios clasificatorios han ido sufriendo ligeras modificaciones con vistas a cumplir con esta función. Los más recientes, los SLICC (Tabla 9) que vinieron a sustituir a los de la ACR de 1997, aumentaron a una sensibilidad en torno al 95% a cambio de una mínima reducción de su especificidad.³²²

Criterios clasificatorios del LES según *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.³²²

Criterios clínicos	
1. Lupus cutáneo agudo	<i>Rash malar, lupus bulloso, rash maculopapular lúpico, rash lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis) o necrosis tóxica epidérmica variante de LES o lupus cutáneo subagudo.</i>
2. Lupus cutáneo crónico:	<i>Lupus discoide clásico, lupus hipertrófico (verrugoso), paniculitis lúpica, lupus eritematoso tumidus o sabañón lúpico.</i>
3. Úlceras orales o nasales	<i>En ausencia de otras causas como artritis reactiva, Behçet, vasculitis, infección, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.</i>
4. Alopecia no cicatricial	<i>Fragilidad o adelgazamiento capilar, en ausencia de otras causas.</i>
5. Afectación articular	<i>Inflamación en 2 o más articulaciones, o dolor a la palpación en 2 o más articulaciones y rigidez matinal por al menos 30 minutos.</i>
6. Serositis	<i>Pleuritis o pericarditis de más de un día de duración, en ausencia de otras causas.</i>
7. Afectación renal	<i>Relación proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos.</i>
8. Alteraciones neurológicas	<i>Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal, estado confusional agudo.</i>
9. Anemia hemolítica.	
10. Leucopenia o linfopenia	<i>Leucocitos < 4000/mm³, al menos una vez, o linfocitos <1000/mm³, al menos una vez, en ausencia de otras causas.</i>
11. Trombocitopenia.	<i>Plaquetas <100.000/mm³ en ausencia de otras causas.</i>
Criterios inmunológicos	
1. ANA	<i>Valores por encima del nivel de referencia del laboratorio</i>
2. AntiDNA	<i>Valores por encima del nivel de referencia del laboratorio (o >2 veces el nivel de referencia si es realizado por ELISA).</i>

3. Anti Sm	<i>Presencia de anticuerpo antiSm</i>
4. Anticuerpos antifosfolípidos	<i>Anticoagulante lúpico, falso positivo con un test reaginico, títulos medios o altos de anticardiolipina (IgA, IgG o IgM), resultado + para anti β^2-glicoproteína (IgA, IgG o IgM).</i>
5. Complemento bajo	<i>C3, C4 o CH50 bajos.</i>
6. Coombs directo	<i>Positivo en ausencia de anemia hemolítica</i>

Tabla 9 –Criterios clasificatorios SLICC. *Los criterios no son acumulativos. Deben cumplirse cuatro criterios para clasificarlo como LES: al menos uno clínico y otro inmunológico. El criterio inmunológico no es necesario si presenta una biopsia compatible con nefritis lúpica según los criterios de nefritis lúpica de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003*

TRATAMIENTO

Medidas generales

Existen unas medidas generales, cuyo cumplimiento suele ser inconstante por los pacientes, a pesar de lo beneficioso que puede resultar:

Fotoprotección. La exposición a la radiación UV es perniciosa en los pacientes con LES y puede precipitar brotes de actividad, por ello se desaconseja la exposición solar en las horas centrales del día. Las actividades al aire libre deben realizarse a primera hora y a última hora del día. En todo momento, debe usarse cremas fotoprotectoras en zonas expuestas, aplicándose varias veces a lo largo del día. También las fuentes de luz UV artificiales como los baños de rayos UVA están prohibidos, y se han descrito algunos brotes de actividad con otras fuentes más inusuales (como fotocopiadoras). Es fundamental insistir en esto, pues afectando a pacientes jóvenes que entienden estas medidas como muy limitantes y su cumplimiento puede ser bajo.

179,323

Tabaco. El tabaco se ha relacionado con mayor actividad de la enfermedad, afectación cutánea y podría reducir la actividad de la hidroxicloroquina, lo que sumado al ya de por sí mayor riesgo cardiovascular de los pacientes hace prioritario el abandono de hábito tabáquico¹⁹⁸.

Dieta. Debe ser una dieta cardiosaludable, evitando un exceso de hidratos de carbono por su papel en el síndrome metabólico y mortalidad cardiovascular. Es posible que la adición de ácidos grasos poliinsaturados como omega-3 tengan un impacto beneficioso sobre la actividad -aunque los datos aún son algo discordantes, así como un posible beneficio cardiovascular. Otras recomendaciones dependerán de las comorbilidades del paciente: restricción de sodio en hipertensos, de potasio en ERC avanzadas, etc.¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

Ejercicio físico. Los estudios realizados sugieren (con algunas discordancias) que diversas formas de ejercicio aeróbico mejoran la capacidad aeróbica, fatiga, así como en los síntomas ansiosos y depresivos. Por otro lado, sabemos los beneficios en la prevención de enfermedad cardiovascular en extensos estudios de población general, reduciéndose la mortalidad con 150 min/semana de ejercicio aeróbico ligero-moderado repartido en 3-5 sesiones¹⁹⁸.

Sexualidad y gestación. La sexualidad en las pacientes con LES suele estar comprometida, tanto por la propia actividad y daño de la actividad, como por con factores psicológicos, la percepción de la enfermedad y estrés, por lo que puede ser beneficioso la participación de psicólogos clínicos en estas situaciones. Se debe evitar el embarazo durante brotes activos de enfermedad, especialmente con nefritis o neurolupus, debiendo demorar hasta que pasen 6 meses de enfermedad controlada por el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad y abortos. La presencia de hipertensión arterial pulmonar o el uso de fármacos en ensayo clínico deben hacer evitar la gestación. Con respecto a los diversos métodos de anticoncepción, cabe reseñar que la anticoncepción hormonal oral está permitida en pacientes con enfermedad estable de bajo riesgo trombotico (sin historia de trombosis, anticuerpos antifosfolípidos, obesidad, tabaquismo o hipertensión mal controlada).³²⁴

Tratamiento convencional

Aunque el abordaje terapéutico del paciente con LES presenta un amplio abanico de posibilidades que requieren sopesar riesgo-beneficio de forma cautelosa de las diferentes opciones, se presenta una muy somera introducción al mismo (ver Tabla 10)

AINEs. Primer escalón terapéutico, especialmente para las manifestaciones musculoesqueléticas y serositis no graves. Se prefieren AINEs de vida media y corta (ibuprofeno o naproxeno) administrados en la dosis mínima eficaz y suspendiéndose inmediatamente tras la mejoría de los síntomas por los que se inició el tratamiento. Su toxicidad es la de la población general, principalmente gástrica, renal y cardiovascular, a la que se añade en los pacientes LES un posible aumento del riesgo la meningitis aséptica. En pacientes con enfermedad renal, cardiopatas y gestantes debería evitarse su uso.

Hidroxicloroquina. Primer escalón terapéutico. Tienen un papel inmunomodulador posiblemente por varios mecanismos. Su uso ha sido cada vez más refrendado, hasta estar indicado en prácticamente todo paciente que lo tolere y no tenga contraindicaciones. Su acción más estudiada es sobre las manifestaciones cutáneas y articulares, pero progresivamente se ha señalado efectos sobre la actividad general, así como posibles efectos sobre la nefritis lúpica, el perfil lipídico y síndrome metabólico, antitrombótico e incluso se ha asociado a mejoría en la supervivencia. La dosis diaria es 200-400 mg al día. Los efectos adversos son la intolerancia gastrointestinal y cutáneas (prurito, despigmentación, erupción morbiliforme, etc.). La retinopatía, aunque poco frecuente, por su gravedad requiere la revisión oftalmológica al menos anualmente.

Glucocorticoides. Fármacos fundamentales en el tratamiento del LES. Usados desde 1950, por su potente efecto inmunosupresor. Indicados en general ante prácticamente cualquier manifestación de actividad no controlada con los anteriores dos. Aunque existe más experiencia con prednisona y metilprednisolona, no hay estudios que indiquen que sean superiores al deflazacort o prednisolona a dosis equivalentes. Las dosis son muy variables y dependen de la gravedad de la manifestación, yendo de la megadosis de 500-1000 mg a unos pocos miligramos. Su eficacia se ve contrarrestada con su perfil de efectos adversos, entre los que cabe señalar: riesgo aumentado de infecciones, síndrome metabólico, aumento del riesgo cardiovascular (especialmente a dosis elevadas), osteoporosis, síndrome de Cushing, cataratas y glaucoma, entre otras muchas. Por ello, cuando es necesario mantener dosis >7,5 mg se asocia un fármaco inmunosupresor como ahorrador de corticoides, si bien cada vez son más los autores que propugnan a usar inmunosupresores como sustitutos y no ahorradores de dichos esteroides.

Metotrexato. Tercer escalón terapéutico. Inmunosupresor de larga experiencia. Su principal indicación son la afectación articular y cutánea que no se controlan con un ciclo corto de corticoides (o en el extraño caso de formas erosivas). Su dosis habitual es 7,5-20 mg a la semana, pudiendo administrarse por vía oral y subcutánea o intramuscular (especialmente si hay intolerancia), y requiere la administración de ácido fólico o folínico asociado. Entre los efectos adversos cabe señalar la hepatotoxicidad, mielotoxicidad y la neumonitis y fibrosis pulmonar.

Azatioprina. Tercer escalón terapéutico con amplia experiencia en su uso. Profarmaco que se transforma en mercaptopurina. Su indicación es más amplia que la del MTX, al ser útil también en hepatitis autoinmune, miositis y afectación hematológica. La dosis es de 50-150 mg, si bien en algunos centros se determina previamente la actividad TPMT para ajustar la dosis máxima. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas y vómitos, anorexia, diarrea), la mielotoxicidad y el riesgo aumentado de infecciones y neoplasias.

Ciclofosfamida. Tercer escalón. Experiencia de múltiples décadas. Es uno de los inmunosupresores más potentes en el LES, por lo que su uso en formas resistentes a otra terapéutica o manifestaciones graves (como afectación del SNC o nefritis). Su administración suele ser intravenosa entre 500 y 1000 mg entre quincenal y mensualmente, si bien la administración por vía oral de 2mg/kg/día también es posible, aunque se asocia con dosis acumuladas mayores (y más riesgo de toxicidad ovárica). Por el contrario, sus efectos adversos son algo superiores a los de anteriores: riesgo elevado de infecciones, mielotoxicidad, toxicidad ovárica, cistitis hemorrágica, así como un incremento de neoplasias hematológicas y tracto urinario con dosis acumuladas elevadas.

Micofenolato. Tercer escalón terapéutico. De introducción más reciente se sitúa como uno de los inmunosupresores más interesantes por su potencia y efectos adversos. Su indicación principal es la nefritis lúpica donde ha desplazado a la azatioprina en el mantenimiento y se muestra como alternativa a CF en algunos supuestos. Su uso se está extendiendo progresivamente a otras indicaciones con resultados favorables. La dosis es idealmente 3g repartido en 2-3 dosis, si bien dosis de 2 g (e incluso menores) pueden ser eficaces. La intolerancia gastrointestinal, la mielotoxicidad y el aumento del número de infecciones son los efectos adversos más frecuentes.

Anticalcineurínicos. Tercer escalón. Su uso es menos habitual, usados como segunda opción en la nefritis lúpica, donde se publican buenos resultados, especialmente con las formas membranosas. Sin embargo, la recurrencia es prácticamente la norma tras la suspensión del tratamiento. La ciclosporina A tiene más experiencia, pero progresivamente se está comunicando más datos con Tacrolimus. Efectos adversos como la hipertensión, las alteraciones electrolíticas y la neurotoxicidad suponen un inconveniente añadido para su uso en estos pacientes. Están siendo objeto de nuevos ensayos, principalmente en China, con buenos resultados para inducción y mantenimiento de la nefritis (asociado a MMF)²⁶⁷.

Gammaglobulina. La administración de inmunoglobulina intravenosa parece tener un efecto inmunomodulador por múltiples mecanismos. Su uso no está avalado por ensayos clínicos aleatorizados, pero se ha comunicado experiencia favorable con muy diversas manifestaciones. Presenta como principal ventaja poder usarse en caso de infección aguda grave o si el paciente rechaza el uso de inmunosupresores. Podría tener algún lugar con las manifestaciones neurológicas o tal vez hematológicas³²⁵.

Tratamiento dirigido y nuevos tratamientos

Con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales y el progresivo conocimiento de la patogenia del LES, se ha vivido en los últimos años un espectacular desarrollo en la terapia dirigida, de la que se ha esperado una mayor eficacia con menos efectos adversos, dada su especificidad.

No obstante, las expectativas iniciales se vieron en parte aplacadas con algunos fracasos. Así, aunque la vía CD40-CD40L sea central en la formación de anticuerpos T-dependientes, y los resultados en modelos animales eran prometedores con la molécula BG9588, los ensayos en humanos mostraron una inesperada tasa de eventos trombóticos, al precipitar la activación plaquetaria (actualmente este problema parece resuelto en nuevas moléculas). Otro fármaco prometedor en las enfermedades autoinmunes fue un superagonista del CD28 (TGN1412) pues incrementaba la subpoblación de linfocitos Tregs capaces de sofocar la respuesta inflamatoria. Del mismo modo, los modelos animales incluidos en un tipo de macaco (*Macaca fascicularis*) fueron prometedores aunque al llegar al ensayo con humanos sanos se produjeron graves tormentas de citoquinas que obligaron a la inmediata suspensión del ensayo. Se da la circunstancia, que a diferencia de en los macacos, los linfocitos T efectores de memoria humanos siguen expresando CD28 (a diferencia en dichos macacos), lo cual da lugar a esta desproporcionada respuesta. Actualmente con una dosis varios ordenes de magnitud menor se han testado con prometedores resultados. En el caso del abetimus -una molécula que incluía oligonucleótidos, que permitía formar inmunocomplejos no activadores del complemento-, aunque los resultados iniciales incluso en humanos fueron buenos, el estudio en fase III fracasó y tuvo que interrumpirse por ineficaz. Así, algunos de los fármacos prometedores se han encontrado con ciertas dificultades que, como vemos, en ocasiones derivan de las diferencias con los modelos de experimentación³²⁶⁻³³⁰.

A pesar de esto, se ha vivido en estos años la llegada de los anticuerpos monoclonales al tratamiento del paciente con LES. Inicialmente el rituximab a través de la progresiva experiencia en diversos centros y cohortes publicadas y, posteriormente, el belimumab, refrendado por un gran ensayo clínico.

Rituximab. Proveniente de la onco-hematología, es un anticuerpo monoclonal quimérico antiCD20. Esta molécula se expresa en la serie B, desde el linfocito pre-B (pero no en la célula plasmática), por lo que su administración produce una profunda depleción de linfocitos B. Si bien los ensayos clínicos no han podido refrendar los buenos resultados descritos en series y registros nacionales, su uso se ha generalizado en casos con manifestaciones graves y refractarias al tratamiento. La tasa de efectos adversos es baja y el riesgo de infecciones no parece incrementarse en exceso, aunque pueden reactivarse ciertas infecciones virales como la hepatitis B y, de forma mucho más infrecuente, y con una asociación dudosa la leucoencefalopatía multifocal progresiva.^{264,331}

Epratuzumab. Al igual que el rituximab proviene de la onco-hematología y también es dirigido contra una proteína de membrana del linfocito B, el CD22. En este caso no provoca la lisis del linfocito, sino señales inhibitorias que impiden la activación del mismo. Los datos de los ensayos clínicos realizados habían sido prometedores, y se sugería que de asociarse con rituximab se obtendría un efecto sinérgico. Lo cierto es que los estudios EMBODY 1 y 2 con más de 1.500 pacientes aleatorizados a terapia habitual o epratuzumab no han demostrado beneficio de dicha molécula.³³²

Belimumab. Anticuerpo monoclonal capaz de unirse y neutralizar BlyS, una citoquina fundamental en la activación de los linfocitos B. Tras unos resultados favorables en dos extensos ensayos fase III ha sido el primer fármaco en décadas en aprobarse por las agencias reguladoras

para su uso en el paciente con LES. No obstante, su elevado coste ha limitado su uso, llevando a valoraciones inicialmente negativas respecto su coste-beneficio por agencias como la NICE - entre otras cosas los ensayos clínicos excluyeron pacientes con manifestaciones viscerales-. Su perfil de seguridad es muy favorable según los ensayos clínicos y en los estudios post-comercialización, y parece prevenir brotes de actividad. Está en curso un ensayo para valorar su actividad en la NL (el BLISS-LN). Por otro lado, moléculas con misma diana, como el blisibimod y tabalumab han sido ya testados resultados dispares²⁶⁷.

Atacicept. Fármaco capaz de bloquear dos moléculas fundamentales para la proliferación del linfocito B: BlyS (como el belimumab) y APRIL. El fármaco parece tener un excelente perfil de seguridad similar al belimumab. Recientemente se han comunicados los resultados de un ensayo fase IIb con 300 pacientes controlado con placebo y dos dosis del fármaco, no mostró diferencias significativas en el objetivo primario, si bien el análisis de subgrupos con enfermedad más activa si refirieron un beneficio estadísticamente significativo en algunos casos con la dosis de 150mg y en los serológicamente activos con ambas dosis. Pendiente de nuevos ensayos para confirmar estos resultados, pues en el ITT solo la dosis de 75mg tendió a la significación.³³³

Otras citoquinas. Hasta el momento los resultados de las experiencias con anti-TNF α , IL-1 e IL-6, citoquinas muy relacionadas, provienen de series de casos pequeñas. Aunque los resultados descritos son positivos, el sesgo de publicación no permite valorarlo apropiadamente.

No obstante, existen en desarrollo otras vías diferentes de tratamiento, algunas de las cuales ya han llegado a la fase de ensayo clínico en humanos. Por citar algunos ejemplos con diferentes mecanismos de acción:

Sifalimumab y Anifrolumab. Aún en fase de ensayos, se basa en el bloqueo del IFN α . En un ensayo con 431 pacientes con LES con moderada actividad (excluidas las NL activas y los neuropus), diferentes dosis de sifalimumab se mostraron efectivos frente a placebo reduciendo la actividad, el grado de afectación cutánea y articular y, la dosis de esteroide. El anifrolumab, que bloquea al receptor del IFN α (y con ello todos los IFN tipo 1), parece tener una mayor potencia, si bien está en una fase de desarrollo anterior. Ambos se relacionan con un riesgo de reactivaciones de VVZ y en el segundo caso una tasa mayor de gripe^{262,267}.

Bortezomib. También procedente de la oncohematología el Bortezomib y nuevos fármacos similares (delanzomib, carfilzomib, ONX0914) podrían ser útiles en el LES; además de poder interferir con la síntesis de ciertas citoquinas y bloquear NF- κ B. Su principal papel, no obstante, reside en interferir la síntesis proteica de células plasmáticas, lo que lleva a la respuesta de proteínas desplegadas, y con ello a la apoptosis de las mismas. Su utilidad se ha probado con buena respuesta en múltiples modelos animales, y en una serie de 12 pacientes con formas LES refractarias (reducción de SLEDAI de 14 a 4 incluyendo manifestaciones renales). La presencia de efectos adversos fue casi universal, y por lo general leves, a pesar de lo cual más de la mitad de los pacientes discontinuaron el tratamiento por los mismos. Faltan ensayos clínicos aleatorizados, especialmente con nuevos fármacos menos tóxicos^{334,335}

Edratide. Es un péptido sintético basado en el CDR1 de un anticuerpo humano antiDNA. Su mecanismo se fundamenta en la red idiotipo-antiidiotipo (ver sección patogenia). Hasta el momento se dispone de un ensayo clínico fase II con 340 pacientes con LES activo de formas no graves, en los que el edratide demostró un descenso de la actividad medida por el BILAG pero no con SLEDAI (que era el resultado primario), con dosis de 0,5 mg semanales y con un perfil de seguridad muy favorable. La respuesta fue más favorable en el subgrupo de pacientes con títulos de antiDNA >30 UI (respuesta, al menos parcial, en el 58% vs 32% en placebo $p=0,05$)²³⁷

Bloqueo de la señalización intracelular. Tomado del campo del trasplante de órganos y de la oncohematología, se está explorando el bloqueo de la señalización JAK1/2 o mTOR entre otros (NCT02708095 y NCT00779194 respectivamente)

Algunas de las recomendaciones terapéuticas (basado en recomendaciones del GEAS).	
Cutáneo	<p>Formas leves y localizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento tópico: esteroides o anticalcineurínicos • HCQ 400mg de inicio → 200mg de mantenimiento <p>No respuesta o afectación extensa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisona <20mg/día, pauta corta • MTX 7,5-25mg > AZA 50-150mg/día • MMF hasta 2g/día para formas graves o CF • Dapsona, IgIV, Talidomida y Lenalinomida en formas refractarias
Artritis	<ul style="list-style-type: none"> • AINEs • HCQ 400mg de inicio → 200mg de mantenimiento <p>Si control insuficiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pauta corta de prednisona <0,5 mg/kg/d • MTX 7,5-25mg/día. • En casos resistentes AZA
Miositis	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona 0,5mg/kg/día ± megadosis • MTX o AZA si control insuficiente • IgIV y ciclosporina útiles en formas resistentes
Trombocitopenia (<50.000)	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona de 0,5mg/kg/d a megadosis según gravedad • AZA o MMF en corticodependientes • IgIV o RTX en casos graves
Anemia hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona de 0,5mg/kg/d a megadosis según gravedad • IgIV 400mg/kg/d (x3) si no responde a esteroides • RTX si no responde a lo anterior • AZA si corticodependiente. También danazol y MMF.
Nefritis lúpica	<p>Clases III-IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF 2-3 g/día o • CF 500mg quincenal 3 meses o CF 750mg-1g/m2 mensual durante seis meses <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megadosis de metilprednisolona (x3) de 750-1000mg • Prednisona 0,5-1mg/kg/día en dosis descendente <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento con MMF o AZA <hr/> <p>Clases III-IV graves (creatinina >3 mg/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CF 750mg-1g/m2 mensual seis meses

	<ul style="list-style-type: none"> • RTX en formas refractarias + <ul style="list-style-type: none"> • Megadosis de metilprednisolona (x3) de 1000mg • Prednisona 1mg/kg/día en dosis descendente + <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento con MMF o AZA
	Clase V: Pauta menos establecida. Esteroides + AZA/Anticalcineurínicos/MMF
Trastornos neuropsiquiátricos graves	<ul style="list-style-type: none"> • Megadosis de esteroides + Prednisona 1mg/kg/día descendente • CF 500mg quincenal • En determinados cuadros si AAF → Anticoagulación
Hepatitis autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> • AZA 50-150 mg/día según tolerancia • Prednisona 0,5 mg/día.
Pleuropericarditis	<ul style="list-style-type: none"> • AINES • HCQ • Prednisona <30mg/d en casos más severos • AZA o MTX si corticodepend
Hemorragia alveolar	<ul style="list-style-type: none"> • CF 500-1000mg quincenal • Megadosis de esteroides + Prednisona 1mg/kg/día descendente • ± Plasmaferesis o IgIV. ¿RTX?
Neumonitis o neumopatía intersticial	<ul style="list-style-type: none"> • CF 500-1000mg quincenal • Megadosis de esteroides + Prednisona 0,5-1mg/kg/día descendente
HTAP	<ul style="list-style-type: none"> • No requiere inmunosupresor.
Miocarditis	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona de 0,5mg/kg/d a megadosis según gravedad • CF 500-1000mg en casos graves o refractarios

Tabla 10- Recomendaciones terapéuticas de las principales manifestaciones LES del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna. HCQ= Hidroxicloroquina, CF=Ciclofosfamida, AZA= Azatioprina, MMF= Micofenolato, MTX= Metotrexato

PRONÓSTICO E IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

Pronóstico vital

El pronóstico de la enfermedad ha mejorado drásticamente en las últimas décadas. No obstante, los pacientes con LES siguen presentando una mortalidad claramente superior a la población general. Se explorará con detenimiento este aspecto más adelante (ver Mortalidad en pacientes con LES)

Calidad de vida

Dados los avances terapéuticos, la inmensa mayoría de los pacientes sobreviven la enfermedad. No obstante, existen múltiples factores que pueden comprometer la calidad de vida propios de la enfermedad (actividad y secuelas), así como de la percepción de la propia enfermedad. Existen varias herramientas validadas para valorar la calidad de vida del paciente basándose en su propia percepción (entre ellas destaca el SF-36 por su uso generalizado en los ensayos clínicos). A pesar de las mejoras terapéuticas, dichas escalas aún muestran un profundo impacto en la historia vital y bienestar de los afectados, sin que necesariamente guarde relación con la actividad o daño de la enfermedad. No dedicar la atención que requiere a esta faceta, algo menos tangible pero igualmente fundamental, puede llevar a un deterioro de la relación médico-paciente, a incumplimiento terapéutico y a una sensación de incompreensión o abandono del paciente con un posible impacto en su salud psicológica. En ausencia de un adecuado soporte, no es extraña la aparición de trastornos ansioso-depresivos reactivos. En su máxima expresión, se han documentado intentos autolíticos en hasta 2% de los pacientes en una cohorte europea en la que los autores inciden en el impacto psicosocial de la enfermedad (al que se añade el neurolupus en número de casos^{336,337})

Limitaciones. El paciente LES puede ver su vida seriamente limitada, incluyendo al paciente asintomático que ve restringidas las actividades al aire. La fatiga y el dolor osteomuscular son de los problemas más limitantes referidos y los que se asocian con sentimientos de frustración y desesperanza. El miedo a perder capacidades cognitivas, ser consciente de la cronicidad y recurrencia de los brotes y la variabilidad de sus manifestaciones o tener que posponer las gestaciones con la incertidumbre de posibles complicaciones posteriores (fallo ovárico, abortos, etc), son igualmente otras limitaciones percibidas por los pacientes con un alto impacto en su calidad de vida.³³⁸

Trastornos en la identidad. Ante un retraso en el diagnóstico, el paciente puede sentirse incomprendido y abandonado. Por otro lado, la incertidumbre sobre el pronóstico (dependencia, necesidad de diálisis, mortalidad) llevan frecuentemente a la desesperanza y sentirse una carga para la familia. A ello se suma la pérdida de autoestima derivada de aspectos estéticos (lesiones cutáneas, alopecia, aspecto cushingoide, etc) y el miedo al rechazo. Todo ello lleva a un riesgo aumentado de trastornos depresivos e ideaciones autolíticas.³³⁸

Estigma social. A los propios miedos del paciente, se suman aspectos sociales. Los pacientes pueden reportar trivialización de sus síntomas no objetivables como dolor y fatiga, que pueden llevar a al aislamiento social, conflictos personales y laborales, divorcio, etc. En el otro extremo, los pacientes pueden sentir un trato diferencial, con sobreprotección y comportamientos intrusivos entre sus más allegados. Incluso puede existir cierto

distanciamiento por parte de sus conocidos y familiares por miedo/desagrado ante las manifestaciones de la enfermedad³³⁸.

Las lesiones cutáneas en zonas visibles, la limitación a ciertas actividades al aire libre, los periodos de actividad de la enfermedad y la conciencia de su cronicidad y más que probable recurrencia, entre otros, suponen una aún no resuelta limitación en la calidad de vida de los pacientes al comprometer áreas de su vida como la laboral, social y sexual.

Laboral. Dado que el LES ocurre en gran mayoría de los casos en edad laboral, es una de las dimensiones más afectadas. En una revisión de 2008 de Scofield *et al.* se presentan los resultados de más de diez estudios evaluando el impacto en el trabajo. En un ≈15-20% los pacientes presentaban una discapacidad incompatible con el trabajo a lo largo del seguimiento y con pérdida del trabajo de aproximadamente el 20% a los cinco años, que ascendían al 40% a los 10, con una tasa de absentismo elevada. Entre los factores relacionados con la pérdida del empleo identificados en algunos de los estudios, figuran aquellos propios de la enfermedad (actividad, daño y afectación neurocognitiva), así como del individuo y el empleo (nivel de estudios, pobreza, trabajos físicos). En un estudio posterior con más de 600 pacientes recientes, de los que trabajaban en el diagnóstico, más del 50% estaba desempleados a los 15 años, lo que supone un riesgo de desempleo 3-4 veces el de la población general. Riesgo que ascendía a 6 veces en aquellos con formas graves, siendo la fatiga y las manifestaciones osteomusculares algunos de los factores asociados con la pérdida de empleo. Este impacto no se limita al impacto psicológico de la enfermedad sino que se extiende al plano económico, pues el 80% de los pacientes vivían con unos ingresos del hogar inferiores a los 30.000\$.^{339,340}

Sexualidad y deseo genésico. La sexualidad está alterada en los pacientes con LES. Ha sido explorada principalmente en mujeres donde la satisfacción es baja y deseo se puede ver comprometido en parte por la actividad de la enfermedad (actividad y daño), pero también por la repercusión psicológicas de la enfermedad en dominios como la autoestima. En el hombre, la información es escasa pero, al menos, un estudio ha demostrado mayor insatisfacción con la vida sexual y elevada prevalencia de trastornos sexuales y se ha descrito disfunción eréctil en hasta el 50% en pacientes con SAF con el que suele concurrir. Otras formas de sexualidad son menos conocidas, si bien se han documentado casos de LES en pacientes transgénero (hombre a mujer), posiblemente con algún papel por parte de los estrógenos usados. La enfermedad igualmente tiene impacto en el deseo genésico, y se ha referido que hasta dos tercios de las pacientes refieren haber tenido menos hijos de los inicialmente planificados. Los periodos de actividad, los abortos y pérdidas fetales, así como la esterilidad (en ambos sexos) son algunas de estas causas^{324,341-343}.

Impacto económico

Al tratarse de una enfermedad crónica no resoluble, presenta unos costes directos elevados propios del tratamiento de la enfermedad y de las hospitalizaciones, así como de forma indirecta al afectar principalmente a personas jóvenes en edad laboral que, en muchos casos, se ven obligados a abandonar el mercado laboral de forma temporal o definitiva. De hecho, estos costes indirectos sobrepasan con creces los directos (70%-75%, algo menor en formas más graves donde proporcionalmente aumentan los directos)³⁴⁴⁻³⁴⁶.

Con respecto los costes directos, la mayoría se debe a la hospitalización y reevaluación en consultas (en el estudio de Jonsen et al. representaban el 25% frente al 3% del gasto farmacéutico). El gasto medio de un ingreso hospitalario en EEUU asciende a ~10.000 USD (~25.000 en los casos que fallece). En España se ha estimado en ~ 5.970 € para las formas graves (3.600€ para las que no lo son) y en Suecia ~ 8.250 USD para los pacientes con glomerulonefritis. Es interesante reseñar en este sentido, que los datos son contradictorios sobre si se está reduciendo o no la estancia hospitalaria durante las últimas décadas. Por otro lado, de datos suecos, se desprende que el coste del seguimiento y tratamiento ambulatorio –de forma general- representa algo más del 50% del hospitalario, llegando en los momentos de estabilidad a igualarse. Por su parte, el gasto farmacológico supone entre el 3% y el 10% del total. Desde un punto de vista temporal, los costes directos parecen dibujar una curva de bañera, muy elevados al inicio (hospitalización principalmente), reduciéndose en el segundo lustro, para nuevamente aumentar fruto de las complicaciones y comorbilidades.^{345,347-349}

Los costes indirectos –más difíciles de estimar-, dependen tanto de la pérdida de días trabajados, como de la subvención estatal por enfermedad que muchos países con IDH elevado asumen. Así, en Suecia se ha estimado que representan unos ~15.950 € anuales (que se suman a los 7.000 € de costes directos), aumentando a lo largo del tiempo. En Polonia, con solo 1.600 pacientes LES, los costes indirectos se estimaron en unos ~10.900 € por paciente (unos 17,5 millones de euros globalmente), similar a la esclerodermia y muy superior a los ~3.600 € de los pacientes con sarcoidosis. Igualmente en EEUU los costes indirectos anuales se estimaron en ~10.000 USD (frente a los ~3.250 USD de directos), lo que supera a los costes estimados en Canadá y Reino Unido). Como se ha avanzado previamente, el cálculo de costes indirectos es complejo y sujeto a mayor variabilidad que los directos^{344,346,350}.

Es importante, para hacerse una idea del impacto económico global, tener presente que, según los estudios recientes, el número de personas con LES en países como Alemania se ha situado por encima de los 31.000. En Suecia, con sólo 6.200 pacientes con LES registrado, y con un coste medio de ~22.950 € al año, supone un gasto globales de unos 130 millones de euros. El impacto global sobre las arcas depende así, tanto del número de pacientes como de los costes medios, los cuales pueden oscilar considerablemente. Así en Corea del Sur el coste medio se aproxima a 10.000 USD (con sólo un 60% costes indirectos)^{21,344,346,351}.

Me parece interesante, para cerrar este apartado, recoger el razonamiento presentado en el exhaustivo trabajo de Jönsen *et al.*. Partiendo de las siguientes premisas: a) dado que el impacto económico indirecto representa la mayoría de los gastos (más de dos veces los directos), b) que una enfermedad mal controlada se asocia con un aumento de gastos directos e indirectos, y c) que el uso excesivo de corticoides se asocia con secuelas (cataratas y osteoporosis); concluye que parecería estar justificado -desde un punto de vista puramente económico- el uso de otros fármacos “relativamente baratos” con vistas a reducir los costes indirectos³⁴⁴.

Mortalidad en pacientes con LES

PERSPECTIVA HISTÓRICA

En 1957 se publicaba una extensa revisión dirigida por Jiménez-Díaz sobre el Lupus Eritematoso Diseminado, en la que se refiere al pronóstico en estos términos: “Aproximadamente el 80 por 100 de los pacientes en la mayoría de las estadísticas publicadas han muerto dentro de los cinco primeros años a partir del comienzo de los síntomas, si bien la muerte dentro del primer año no es rara [...]. Las estadísticas más recientes son más optimistas y dan una supervivencia del 40,5 por 100 dentro de esos mismos años, seguramente gracias a la terapéutica actual”³⁵².

Se hace evidente la gran mejoría en el pronóstico que ha presentado el LES desde mediados del siglo XX, cuando una mortalidad del 60% en cinco años se consideraba como “una estadística optimista”. En esta mejoría han tenido papel múltiples factores que, de forma somera e intentando plasmarlos cronológicamente podría ser:

Mejoras diagnósticas. Desde finales de 1940 se suceden múltiples adelantos diagnósticos como la descripción del fenómeno LE en 1948 o la inmunofluorescencia indirecta para los ANA una década más tarde –además del abandono de “diseminado” en la denominación del LES-. Más adelante, en 1970, llegan los criterios clasificatorios por parte de la Asociación American de Reumatología que uniformizan los criterios clasificatorios entre los centros. Así, el desconocimiento de la enfermedad –previo a estos avances-, la ausencia de sistemas diagnósticos claros o unos criterios que orientasen al clínico en el diagnóstico, pueden haber magnificado la mortalidad de la enfermedad en las series antiguas al adolecer éstas de: 1) el diagnóstico tardío, como ejemplo, en el John Hopkins entre 1949-1953 la mediana del retraso era mayor a 2 años, y un 30% se diagnosticaban pasados los 5 años del inicio; 2) el diagnóstico sólo de casos graves, no diagnosticando formas leves (muchas de las series previas a 1960 refieren afectación renal en el 60-70% de los casos, como las de Jessar et al. y Harvey et al.)^{353,354}.

Antibióticos. Disponemos de poca información de la era pre-antibiótica pero, en la serie de autopsias de Klemperer (1941) la mortalidad infecciosa representaba el 60% de las defunciones, principalmente neumonías y endocarditis. Aún no se había iniciado el uso de los glucocorticoides, luego esta mortalidad se atribuye a la inmunosupresión acompañante a la enfermedad, especialmente a la nefritis. Globalmente, la mortalidad superaba el 50% durante el primer año, y el 65-80% a los 5 años. Tras la aparición de los antibióticos, toma protagonismo la actividad LES como causa de mortalidad y parece mejorar el pronóstico, si bien sigue existiendo una elevada mortalidad al primer año. Kellum *et al* describen una supervivencia al año y 5 años del ~73% y ~68% en 30 pacientes que no recibieron esteroides (aunque en muchos casos ya estaban disponibles). A lo largo de las siguientes décadas se desarrollarán nuevos antibióticos que serán una causa adicional de la mejoría de la supervivencia, tal y como sugería Urman *et al.* a mediados de 1970.³⁵⁵⁻³⁵⁸

Glucocorticoides. Desde 1949, se inicia de forma generalizada el uso de esteroides en el LES. Inicialmente las pautas y dosis son muy variables y el uso de bolos de esteroides que superan los 100 mg no se comienzan a reportar hasta 1955. Los resultados son esperanzadores; gran parte de la actividad parece controlarse con ACTH o cortisona y se espera con ello mejorar

el curso de la enfermedad. Tras el optimismo inicial, surgen serias dudas sobre si esteroides están mejorando el pronóstico de la nefritis lúpica. Diversos trabajos como el de Soffer *et al.* en 1955 anuncia “*la ausencia de una influencia apreciable en el desarrollo y curso de la nefritis*” con los corticoides, tras observar que el sedimento mejora en menos del 26-32% de los casos. Harvey *et al.*, en su magnífica revisión, apuntaba a un posible efecto de los corticoides al mejorar o normalizar el sedimento (~60%), pero sin modificar la proteinuria ni el curso de los pacientes con insuficiencia renal. Los resultados no parecen mejorar con el uso de dosis altas de prednisona tal y como publica Bollet *et al.* Posteriormente, McCombs *et al.* van más allá: de sus 37 pacientes con nefritis lúpica han fallecido 27 (73%), independientemente del tratamiento con esteroides, y de los 10 vivos 6 tienen un pronóstico ominoso a corto plazo, dada la enfermedad renal crónica terminal; sólo uno de ellos (~3%) mejoró con el tratamiento corticoideo. Ya en la década de 1960, Pollak *et al.* documentan mejoría histológicas, y clínicas con dosis altas prednisona (~50mg/día durante 6 meses), sobreviviendo el ~56% de los pacientes casi 3 años. Globalmente, la supervivencia parece mejorar y en las cohortes americanas y sueca se encuentra en torno al ~70-75% a los 5 años, salvo la de Rupe *et al.* que llega al 89% a los 5 años y al 50% a los 10. No obstante, la nefritis lúpica y la enfermedad renal crónica se constituyen como la primera causa de muerte desde este momento^{1,359-365}.

Técnicas sustitución renal y diuréticos. A lo largo de la década de 1960, aparecen nuevos diuréticos, se mejora el manejo de la enfermedad renal crónica, a lo que se suma la aparición de técnicas de sustitución renal para los pacientes con LES con las primeras hemodiálisis y posteriormente con el trasplante renal. Ambos se generalizarían en la siguiente década y determinan que la supervivencia a los 5 años en algunas series supere el 90%.

Inmunosupresores. Ya en el trabajo de Soffer *et al.* en la década de 1950 se empiezan a dilucidar dos problemas: 1) la historia natural de la nefritis lúpica no siempre responde al tratamiento esteroideo -según la revisión de Pollak en 1972 la supervivencia de las NL era de 25% a los 5 años- 2) el uso continuado y las altas dosis se asocian a múltiples efectos adversos indeseados -incluyendo la diabetes esteroidea y la osteoporosis en ~5%-. A consecuencia de ello, se hace necesario explorar nuevos fármacos. Así, desde 1965 comienzan de forma paralela pequeños ensayos de tratamiento con azatioprina y ciclofosfamida, que progresivamente van demostrando mejoría tanto en sedimento como en la histología. En 1977 Baldwin con una serie de 88 pacientes con NL reporta una mortalidad a los 5 años del 30% tanto para las glomerulonefritis focales proliferativas como para las membranosas, y un 73% para las proliferativas difusas, concentrando la mortalidad en los 2 primeros años (53%). En estas últimas, la mortalidad fue del 80% antes de 1968 (cuando introducen el uso de inmunosupresores en la cohorte) frente al 42% observado tras esa fecha. A pesar de su progresiva generalización, no es hasta 1986 cuando se publica el ensayo de Austin *et al* en el *New England Journal of Medicine* que demuestra la superioridad de la ciclofosfamida intravenosa y dosis bajas de esteroides frente a la monoterapia con esteroides en la prevención de la enfermedad renal crónica terminal.^{359,366,367}.

Otras medidas generales. El mejor conocimiento de la enfermedad, del uso adecuado de los corticoides y otros inmunosupresores, del riesgo cardiovascular, del manejo de la enfermedad renal crónica, o de las complicaciones infecciosas han contribuido en los últimos años a la mejora del cuidado de estos enfermos.

No se han citado previamente los antipalúdicos, cuya introducción fue casi a la par que la de los esteroides pero, aunque desde los inicios considerados eficaces, por lo general fueron usados en casos más leves y sin estudios específicos sobre la mortalidad hasta muy recientemente³⁶⁸.

Así pues, gracias a múltiples avances diagnóstico-terapéuticos, la supervivencia de los pacientes con LES ha pasado de menos del 50% en 5 años, a superar el 90% a los 10 años (ver Ilustración 4). Varios estudios muestran una caída marcada de la mortalidad medida por la RME tras la década de 1970 cuando la RME ~15 veces la población general, hasta la de 1997-2005 en la que la RME no llegaba a 4 (ver Tabla 11). Del mismo modo Bjornadal describe un descenso de la mortalidad tras 1975 (HR ~0,7), el cual se produce debido al descenso de la mortalidad en población menor de 40 años (RME ~35 pasa a ~15) principalmente por la reducción del número de muertes derivadas de la actividad LES (ver Ilustración 3)^{369,370}.

Evolución RME		N (exitus)
Bernatsky ³⁷¹ (ajustado, normalizando con 1990-2000)		
1970-1980	1,3 (1.0-1.5)	- (-)
1980-1990	1,2 (1.0-1.4)	- (-)
Urowitz ³⁷² (para los casos incidentes en esa década)		
1970-1978	13,8 (9.8-19.6)	220 (32)
1979-1987	6,5 (4.5-9.2)	351 (30)
1988-1996	4,2 (2.3-7.9)	255 (10)
1997-2005	3,8 (2-7.3)	383 (9)
Faurshou ³⁷³ (pacientes prevalentes con NL)		
1971-1979	9,0 (4.7-17.1)	- (9)
1980-1989	6,2 (4.0-9.5)	- (21)
1990-1995	6,6 (3.1-13.8)	- (7)
Alamanos ²⁶		
1981-1990	1,6 (1,4-1,9)	- (-)
1991-2000	1,5 (1,3-1,8)	- (-)
Bjornadal ³⁶⁹ (Pacientes dados de alta 20-39 años)		
1964-1974	33,59 (24,3-45.3)	A (43)
1975-1984	14,75 (9,72-21,5)	A (27)
1985-1994	14,23 (8,78-22,0)	A (20)
Bjornadal ³⁶⁹ (todos los pacientes)*		
1964-1974	5,95 (5,3-6,7)	B (292)
1975-1984	4,11 (3,74-4,50)	B (456)
1985-1994	4,34 (3,93-4,79)	B (391)

Tabla 11 - Evolución de la RME durante el tiempo. * Datos calculados

Causa de muerte

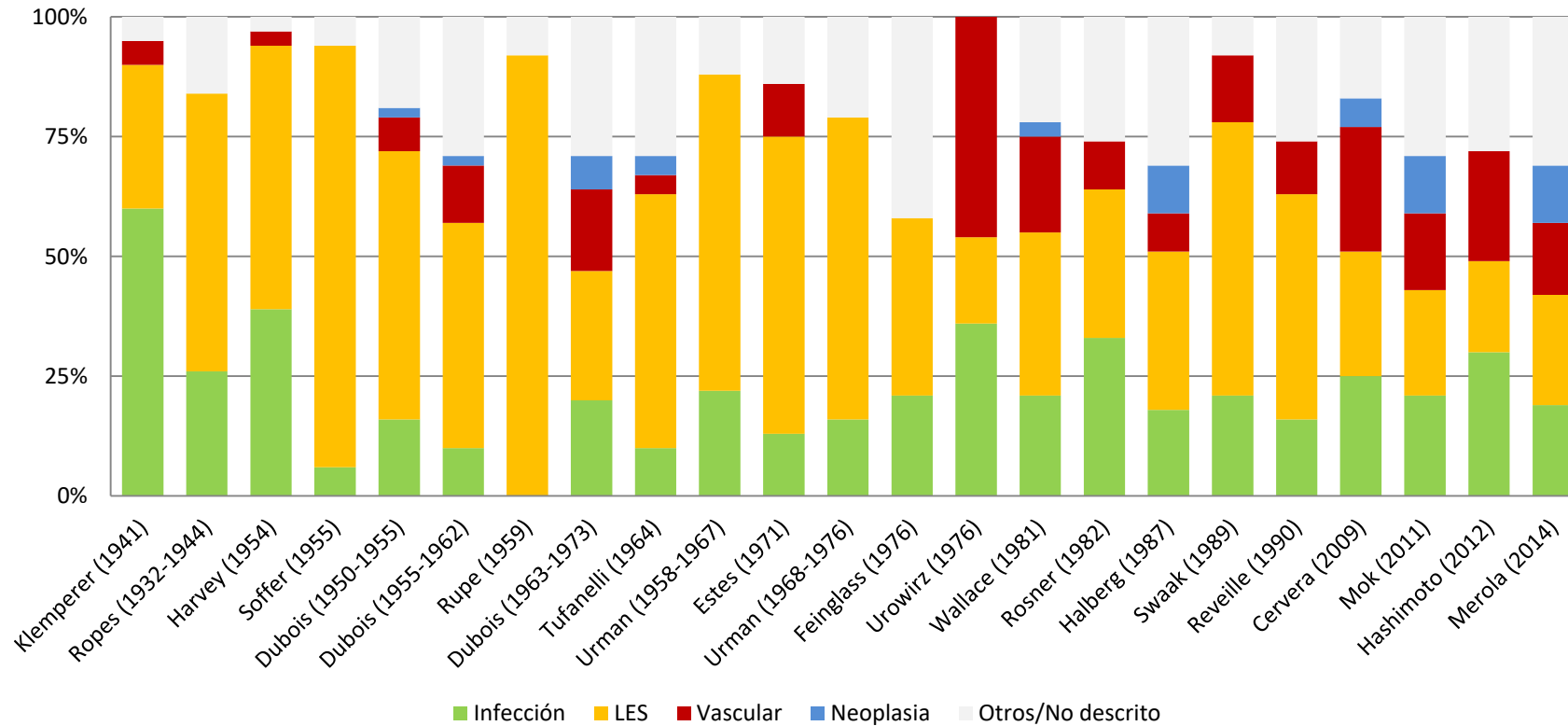


Ilustración 3- Comparativa de causas de muerte a lo largo de 1940-1990, comparándola con cuatro grandes series actuales, se observa cómo a lo largo de 50 años LES e infecciones constituían frecuentemente más del 75% de las defunciones. La serie de autopsias de Klemperer se realizó en la era preantibiótica, y la primera de Ropes antes del uso de corticoides. Grandes hitos fueron: 1949 Inicio de corticoterapia; 1955 dosis altas de esteroides. 1965 (aprox.): comienza a describirse el uso de terapia renal sustitutiva. 1970: Comienza a extenderse el uso de inmunosupresores, y se generalizan métodos de diálisis en LES.

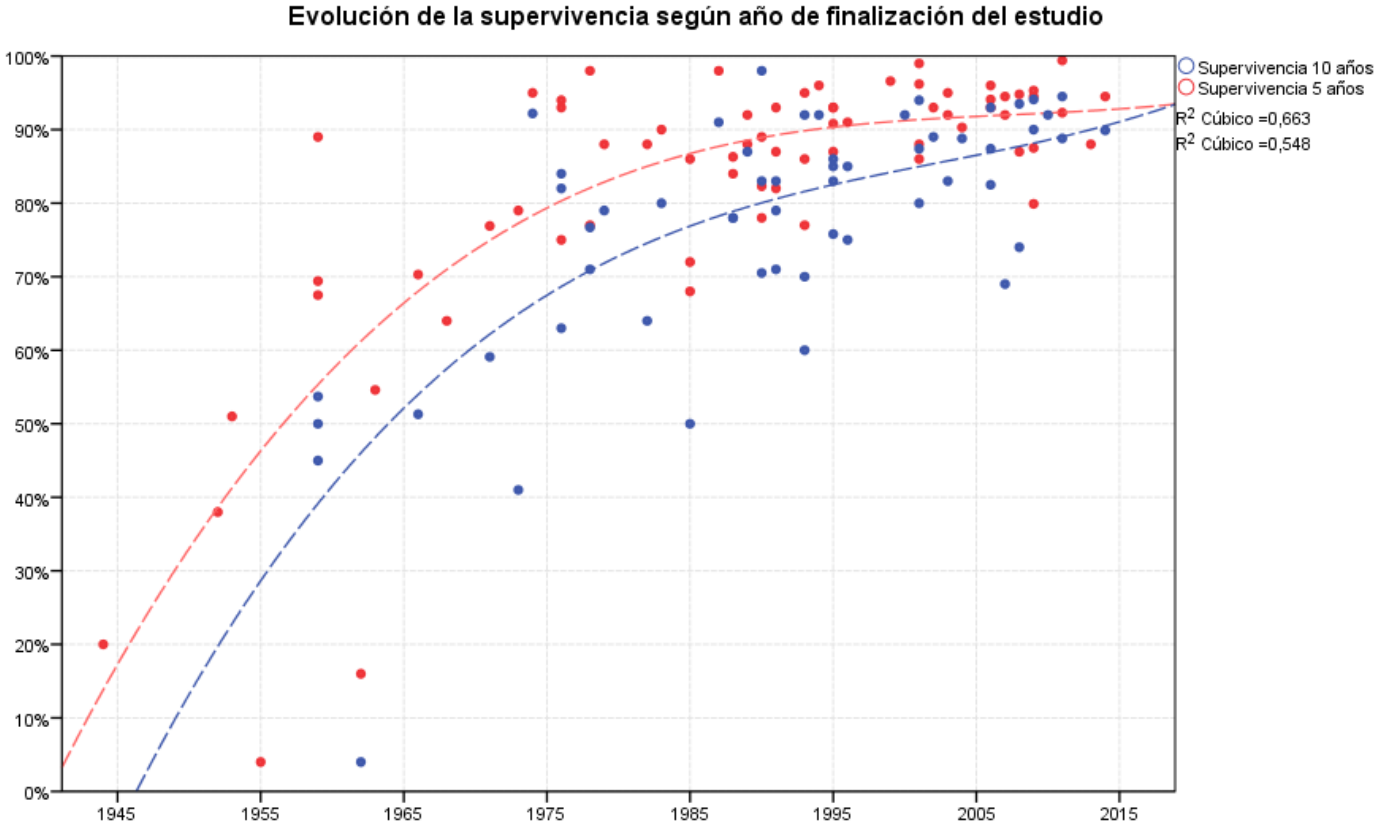


Ilustración 4 - Representación gráfica en diagrama de dispersión de las series revisadas que describían su supervivencia a 5 y 10 años (descritas al final del capítulo) con respecto al año de finalización del estudio, y en los casos en los que no estaba disponible el de la publicación. Se han incluido solo países de un índice de desarrollo alto o muy alto en el momento el año de finalización. Se observa una correlación de significativa en ambos casos ($r=0,72$ y $r=0,7$ para 5 y 10 años, con $p<0,001$ en ambos casos). Para el año de publicación fueron igualmente significativas, pero con coeficientes de correlación algo menores ($r=0,61$ y $r=0,68$).

MORTALIDAD SEGÚN PAÍS

Estudios a lo largo del mundo muestran lo que podrían ser ciertas diferencias en cuanto al patrón clínico de la enfermedad (fotosensibilidad, rash, afectación renal por poner ejemplos) inmunológicas (anticuerpos anti-Sm más frecuentes en africanos), así como en cuanto a la tolerancia y respuesta a ciertos fármacos –por ejemplo, el micofenolato en poblaciones hispanoamericanas-. Si bien es plausible que las diferencias étnicas puedan tener un papel en el curso de la enfermedad, el diferente acceso a recursos hospitalarios en diferentes países se comporta como un grave factor de confusión que limita la posibilidad de extraer conclusiones en lo referido a la etnia a partir de información de diferentes países.

En lo referido a la mortalidad, es evidente que el grado de desarrollo del país es determinante en cuanto a las posibilidades de supervivencia del paciente, pues afecta gravemente al acceso a los tratamientos y cuidados necesarios para su enfermedad (Ilustración 5, Ilustración 7, Ilustración 6, Ilustración 9 y Tabla 12). Por ejemplo, un fármaco tan económicamente asumible y generalizado en el tratamiento del LES como la hidroxicloroquina no estaba disponible en la terapéutica de los pacientes de Nigeria hasta mediada la primera década del 2000. En países con bajo índice de desarrollo humano (IDH), el pronóstico es especialmente sombrío para los pacientes con nefritis lúpica. Por un lado, la población general tiene un difícil recibir los cuidados médicos y fármacos fundamentales para prevenir y tratar la ERC (en África la ERC es 3-4 veces más frecuente que en países desarrollados y cerca de la mitad de los casos por HTA o diabetes). A esto se suma el limitado acceso a las técnicas de sustitución renal si la enfermedad progresa: sólo el 8,2% de senegaleses y 5% de los marfileños con enfermedad renal crónica terminal tuvieron acceso a los diversos métodos de diálisis (el acceso al trasplante renal es aún más inaccesible, menor a 5 trasplantes por millón de habitantes). Por último, el acceso a unidades de cuidados intensivos bien dotadas, tan necesarias para estos pacientes es muy limitado, tanto por su escasez como por su prohibitivo coste (por ejemplo, en Nigeria el coste medio de un día en UCI representaba más del 10% del ingreso anual per cápita ³⁷⁴⁻³⁷⁹).

Entre los diversos países, la causa de muerte de los pacientes con LES está sujeta a cierta variabilidad (Ilustración 8). Además de diversos patrones de enfermedad e idiosincrasia local, en estos resultados pueden influir ciertos factores no relacionados con los anteriores, tales como: el tiempo de seguimiento (en los de seguimiento corto, más habitual en países de bajo desarrollo, la proporción de muertes de causa vascular o tumoral es menor), el uso de casos prevalentes (no tendría en cuenta las muertes antes del estudio, probablemente LES e infecciones), la forma en que se determinó la causa de la muerte (autopsia, registros clínicos o certificados de defunción, estos últimos más desarrollados en países con alto índice de desarrollo) entre otras.

Para exponerlo he elegido los datos del índice de desarrollo humano (IDH) del Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo de 2015, el cual asigna una puntuación del 0-1 según parámetros de salud y esperanza de vida, educación y economía, pudiendo diferenciar cuatro grupos de países según el cuartil: IDH muy alto, alto, medio y bajo. La relación del IDH con la supervivencia del LES ya ha sido publicado previamente por Jakes et al. para los países del sudeste asiático y se correlacionaba con la supervivencia a 5 años (con 13 artículos $r=0,82$ y

$p < 0,0001$). En la Ilustración 5, de elaboración propia, se repite el procedimiento de dicho estudio ampliando con datos de otras regiones^{380,381}.

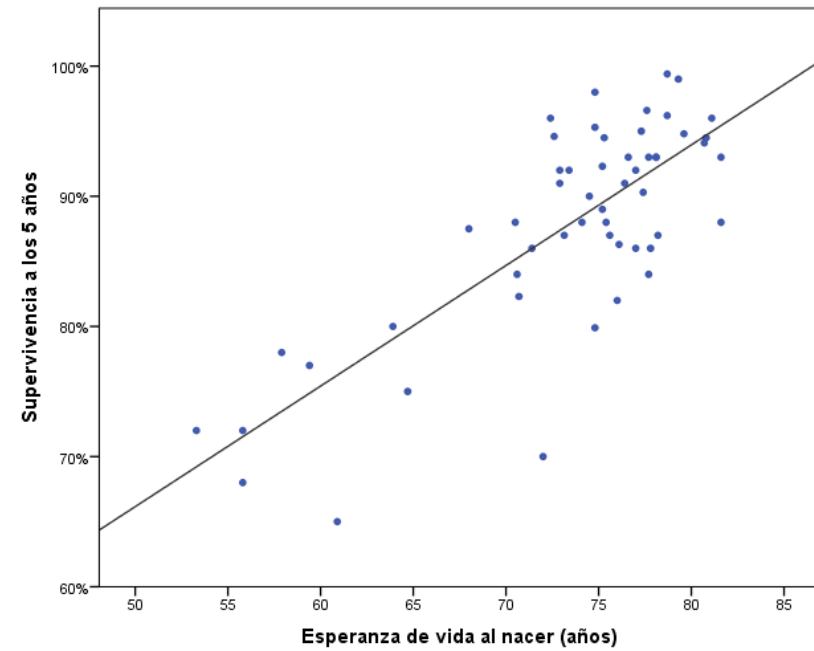
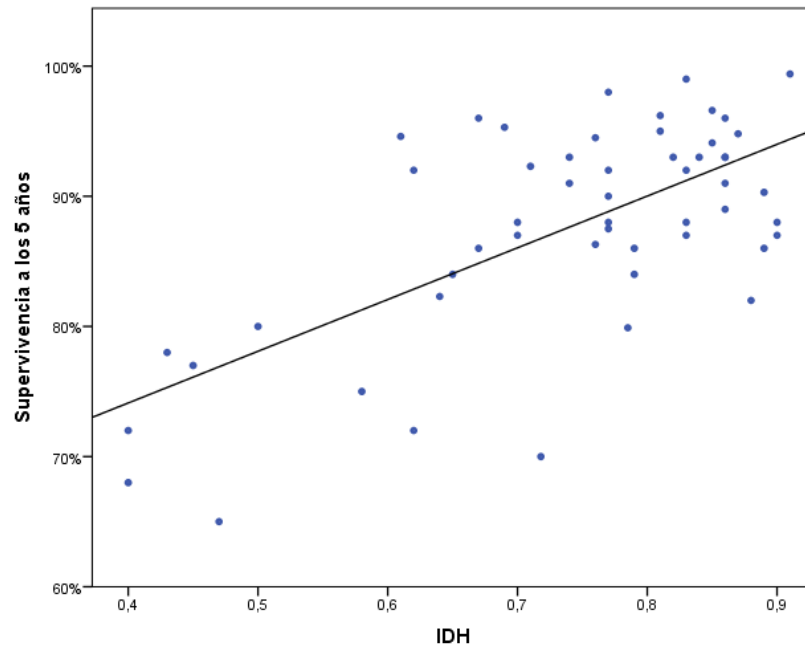


Ilustración 5- Correlación existente entre IDH ($r=0,66$ y $p<0,0001$) y esperanza de vida al nacer ($r=0,77$ $p<0,0001$) usando 56 estudios publicados después de 1985 (realizados en un único país) usando como referencia los datos IDH y esperanza de vida el año de finalización del estudio (o en su defecto el de publicación). Se ha omitido el dato de Australia al igual que hizo Jakes. Una descripción más extensa en la Tabla 12.

Estudio	País	Supervivencia		Indicadores de salud y desarrollo				Muertes					
		Referencia (año publicación)	5 años (%)	10 años (%)	IDH	Mortalidad infantil	Mortalidad Materna	Esperanza de Vida al nacer	Total	LES	Infec.	Vasc.	Oncó.
Lerang et al, 2014. ³⁸²	Noruega		94,5	90	0,94	2,72	7,4	80,8	50	4%	32%	40%	24%
Merola et al, 2014 ³⁸³	EEUU		99,4	94,5	0,91	6,1	23,3	78,7	26	23%	19%	15%	12%
Min et al , 2015 ³⁸⁴	Corea del Sur		88	-	0,9	3,2	27	81,6	24	8%	33%	13%	4%
Bartels et al, 2014 ³⁸⁵	EEUU		87	74	0,9	6,5	19,4	78,2	19	0%	16%	32%	11%
Campbell ³⁸⁶ 2008	EEUU		90,3	-	0,89	6,9	16,2	77,4	32	0%	19%	41%	3%
Alarcón ³⁸⁷ 2001;	EEUU		86	-	0,89	7	13,8	77	34	41%	32%	18%	3%
Ward et al. ^{388,389} Pyun et al, ³⁹⁰	EEUU		82	71	0,88	8	11	76	144	34%	22%	22%	6%
Elfvig et al 2014 ³⁹¹	Finlandia		94,8	93,5	0,87	2,7	6,6	79,6	30	13%	23%	37%	17%
Abu-Shakra et al. 1995 ^{392,392}	Canada		93	85	0,86	5,7	7	78,1	124	16%	32%	15%	6%
Jacobsen et al (1998/9) ^{393,394}	Dinamarca		90,8	75,8	0,86	4,8	10,4	76,4	122	29%	20%	26%	7%
Doria et al (2006) ³⁹⁵	Italia		96	93	0,86	3,6	4,8	81,1	17	29%	24%	12%	18%
Hashimoto et al (2012) ³⁹⁶ .	Japón		93	89	0,86	3,06	8,8	81,6	151	-	19%	23%	-
Reveille et al. 1990 ³⁹⁷ .	EEUU		89	83	0,86	9,4	12	75,2	89	16%	47%	11%	0%
Manger et al. 2002. ³⁹⁸	Alemania		96,6	-	0,85	4,6	7,2	77,6	35	0%	20%	37%	0%
Alonso et al. 2012 ¹⁸	España		94,1	87,4	0,85	4,6	6	80,7	19	0%	21%	21%	26%
Tucker et al. 1995 ²⁹¹ .	Reino Unido		93	86	0,84	6,1	11	76,6	18	17%	39%	6%	22%
Faurschou et al. 2010 ³⁷³	Dinamarca		87	83	0,83	5,4	16	75,6	37	19%	14%	43%	3%
Buján S et al. 2003. ³⁹⁹	España		99	94	0,83	5,3	5,2	79,3	24	25%	54%	21%	0%
Swaak, Nossent et al. (1989 y 1991) ⁴⁰⁰⁻⁴⁰²	Países Bajos		92	87	0,83	6,8	11	77	39	21%	8%	5%	0%

Estudio Referencia (año publicación)	País	Supervivencia		Indicadores de salud y desarrollo				Muertes				
		5 años (%)	10 años (%)	IDH	Mortalidad infantil	Mortalidad Materna	Esperanza de Vida al nacer	Total	LES	Infec.	Vasc.	Onco.
Seleznick <i>et al.</i> ⁴⁰³ 1991	EEUU	88	64	0,83	11,9	12	74,1	51	-	-	-	-
Stahl-Hallengren <i>et al.</i> 2000 ²⁰	Suecia	93	83	0,82	5,44	5,8	77,7	17	24%	6%	76%	0%
Pouchot <i>al.</i> 2000 ⁴⁰⁴ .	Francia	95	92	0,81	6,1	11,4	77,3					
Alamanos <i>al.</i> 2003 ²⁶ .	Grecia	96,2	87,4	0,81	6,5	4,6	78,7	21	0%	10%	24%	19%
Gudmundsson <i>al.</i> 1990 ⁴⁰⁵	Islandia	84	78	0,79	5,5	7	77,7	17	12%	6%	29%	0%
Hashimoto <i>al.</i> 1987 ⁴⁰⁶	Japón	86	-	0,79	5,5	14	77,8	77	78%	22%	0%	0%
Flower <i>al.</i> 2012 ²⁹ .	Barbados	79,9	-	0,785	13,82	47,4	74,8	24	71%	42%	4%	0%
Halberg <i>et al.</i> 1987 ⁴⁰⁷	Dinamarca	90	80	0,77	8,12	9	74,5	39	33%	18%	8%	10%
Gripenberg <i>et al.</i> 1991 ⁴⁰⁸ .	Finlandia	98	91	0,77	5,8	6	74,8	12	67%	0%	8%	0%
Worrall <i>et al.</i> 1990 ⁴⁰⁹ .	Reino Unido	88	-	0,77	8,3	10	75,4	13	31%	15%	8%	0%
Sushchuk <i>et al.</i> 2009 ⁴¹⁰ .	Rusia	87,5	-	0,77	11	34,6	68					
Heller <i>et al.</i> 2007 ⁴¹¹	Arabia Saudi	92	69	0,77	16	21	73,4	8	13%	50%	25%	13%
Breban <i>et al.</i> 1991 ⁴¹² .	Francia	86,3	78	0,76	7,8	12	76,1	13	8%	62%	8%	0%
Pamuk <i>et al.</i> 2016 ²⁵ .	Turquia	94,5	89,9	0,76	16,5	20	75,3	17	18%	24%	0%	12%
Bellomio <i>et al.</i> 2009 ⁴¹³	Argentina	91	85	0,74	20,2	60,6	72,9	44	32%	55%	0%	0%
Estévez del Toro <i>et al.</i> 2008 ⁴¹⁴	Cuba	93	82,5	0,74	5,3	68,2	78,1	34	18%	32%	21%	3%
Boey 1998. ⁴¹⁵	Singapur	70	60	0,718	12,2	8	72	-	-	-	-	-
Mok <i>et al.</i> 2013 ⁴¹⁶	China	92,3*	88,8*	0,71	12,6	35,3	75,2	-	-	-	-	-
Appenzeller <i>et al.</i> 2004 ⁴¹⁷ .	Brasil	88	80	0,7	27,2	82,6	70,5	58	2%	45%	0%	2%
Massardo <i>et al.</i> 1994 ⁴¹⁸	Chile	87	79	0,7	15	52	73,14	48	65%	8%	4%	0%

Estudio Referencia (año publicación)	País	Supervivencia		Indicadores de salud y desarrollo				Muertes				
		5 años (%)	10 años (%)	IDH	Mortalidad infantil	Mortalidad Materna	Esperanza de Vida al nacer	Total	LES	Infec.	Vasc.	Onco.
Feng <i>et al.</i> 2014 ⁴¹⁹	China	95,3**	94,1**	0,69	14,94	39,6	74,8	166	38%	26%	0%	0%
Khanfir <i>et al.</i> 2013 ⁴²⁰	Tunez	85,3	81,9	0,69	186	55,2	74,3	56	38%	27%	0%	0%
Mahmoud <i>et al.</i> 2015 ⁴²¹	Egipto	93,5*	87,4*	0,679	19,4	59	70,5	17	18%	59%	0%	0%
Drenkard C <i>et al.</i> 1994 ⁴²²	México	96	92	0,67	30,4	79,2	72,4	49	0%	0%	0%	0%
Paton <i>et al.</i> 1996 ⁴²³	Malasia	86	70	0,67	12,6	49,4	71,4	21	19%	52%	14%	0%
Kasitanon <i>et al.</i> 2002 ⁴²⁴	Tailandia	84	74,9	0,65	19,1	40	70,6	52	35%	52%	4%	2%
Wang <i>et al.</i> 1997 ⁴²⁵	Malasia	82,3	70,5	0,64	14,3	56	70,7					
Mok <i>et al.</i> 2005 ⁴²⁶	China	92	83	0,62	24,3	55,2	72,9	29	0%	55%	31%	3%
Wadee <i>et al.</i> 2007 ⁴²⁷	Sudafrica	72	-	0,62	51,5	156	53,3	55	11%	33%	7%	0%
Bouatba <i>et al.</i> 2014 ⁴²⁸	Marruecos	94,6	-	0,61	29,2	100	72,6					
Victorio <i>et al.</i> 1988. [Jakes <i>et al.</i> 381]	Filipinas	75	-	0,58	44,7	110	64,7					
Rabbani <i>et al.</i> 2009 ⁴²⁹	Paquistán	80	-	0,5	80,1	230	63,9	47	2%	89%	13%	0%
Taylor <i>et al.</i> 1986 ⁴³⁰	Zimbawe	65	-	0,47	58	520	60,9	9	78%	0%	11%	0%
Murali <i>et al.</i> 1997 ⁴³¹	India	77	60	0,45	82	500	59,4	0				
Kumar <i>et al.</i> 1992 ⁴³² . [1986-1999]	India	78	-	0,43	88,4	560	57,9	16	6%	31%	6%	0%
Kumar <i>et al.</i> 1992 ⁴³² . [1981-1985]	India	72	-	0,4	100,1	560	55,8	15	13%	27%	7%	0%
Guleria <i>et al.</i> 1986 ⁴³³	India	68	50	0,4	100,1	560	55,8	12	83%	17%	0%	0%

Tabla 12 - Se presentan 55 estudios ordenados por el IDH correspondiente al año de su conclusión –o si no se disponía de ese dato, el año de su publicación-. Mortalidad Infantil por 1.000 niños nacidos vivos. Mortalidad Materna, es el índice de Mortalidad Materna: muertes maternas por 100.000 nacidos vivos. Esperanza de vida expresada en años. Infec.: Infecciosa. Vasc: Vascular. Onco.: Oncológica tanto tumores sólidos como hematológicos. *Supervivencia con nefritis lúpica. **Supervivencia del grupo de inicio entre 18-50 años (Inicio precoz: 95,8 y 92,7% a., 5 y años; inicio tardío 90.8% y 88,7%)

Mortalidad en el Lupus Eritematoso Sistémico
Ilustración 7- Supervivencia a los 5 años por países.
 La supervivencia de Australia representa exclusivamente la de la población Aborigen (60% a los 5 años). Los datos de Egipto y Arabia Saudi corresponden a cohortes de pacientes con nefritis lúpica. Se ha realizado el mapa sólo con artículos publicados después de 1985

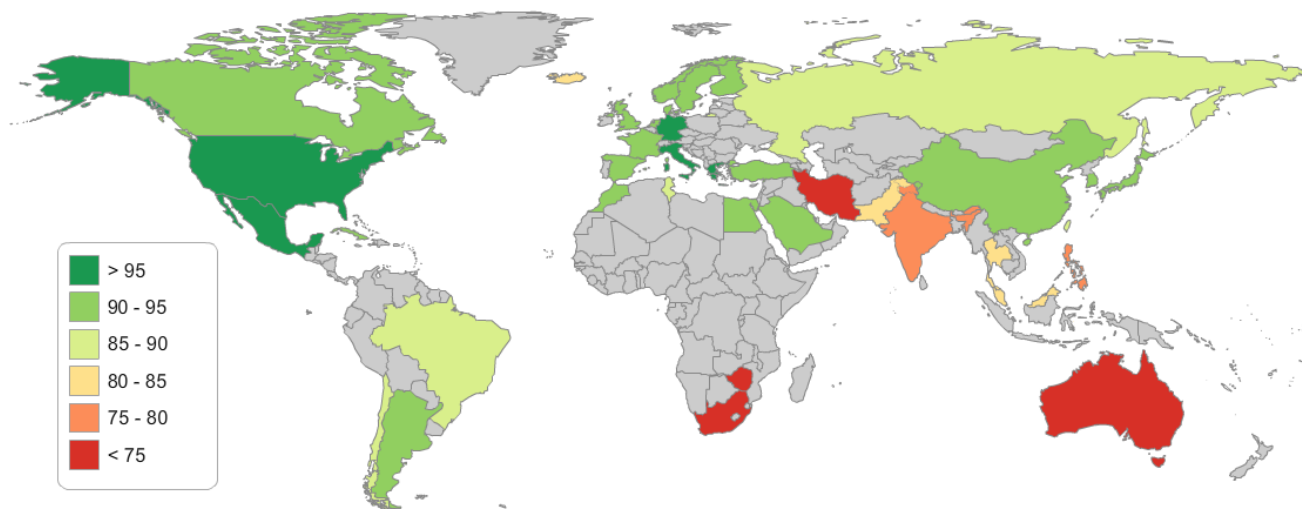
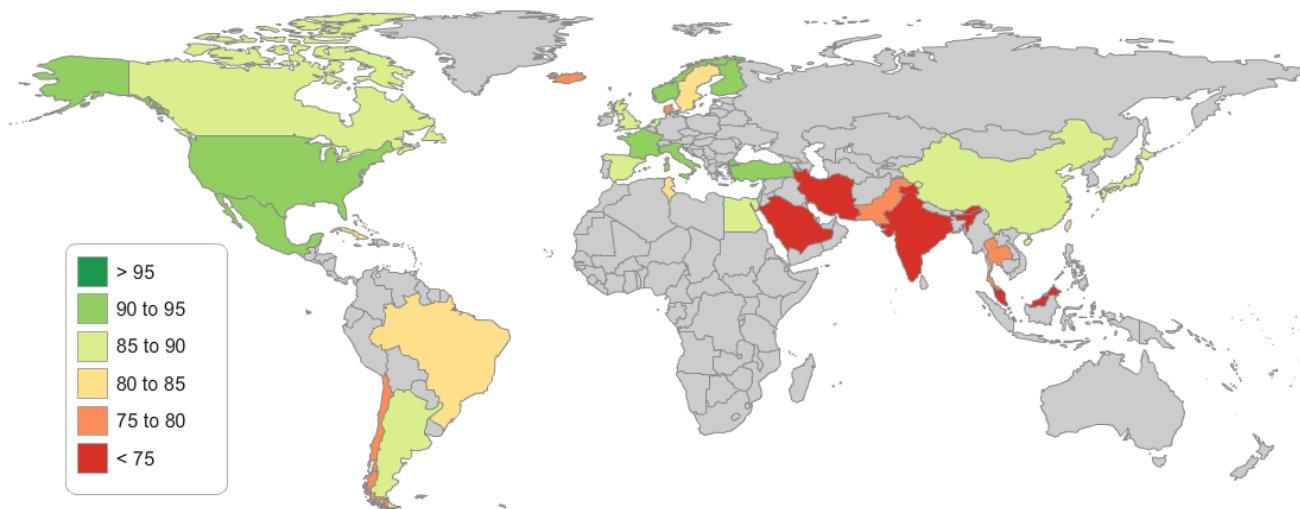


Ilustración 6. Supervivencia a los 10 años



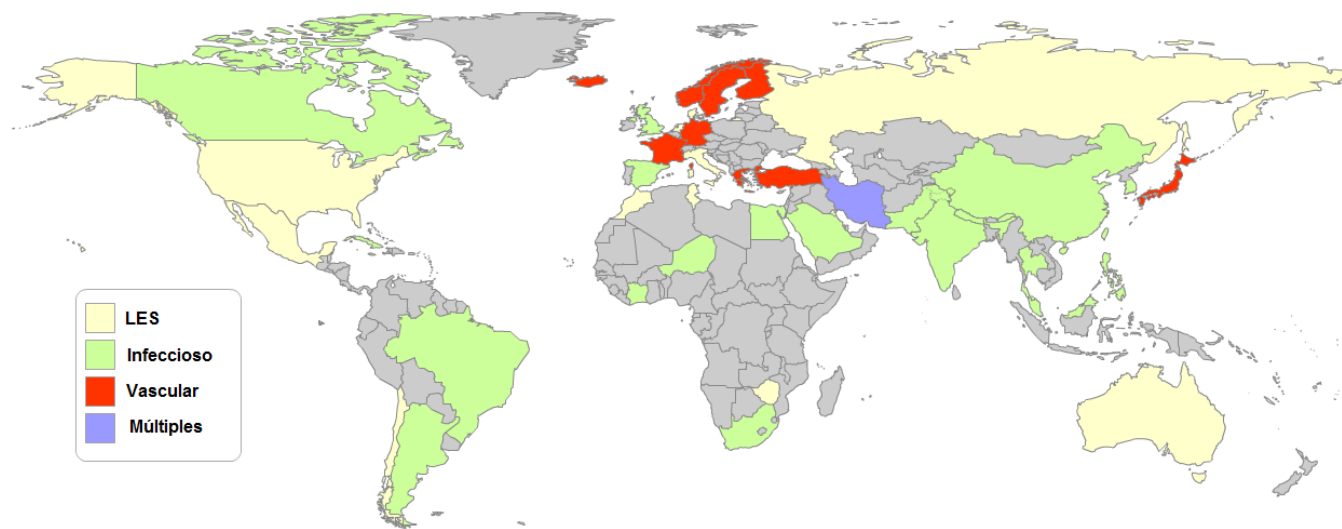


Ilustración 8. Mortalidad por principales causas de muerte. Se eligió arbitrariamente el estudio con más defunciones registradas. En la cohorte iraní se registraron el mismo número de muertes por LES, infección y Vascular. No hubo predominio de neoplasias en ninguno de los representados (si fue la causa principal del estudio español de Alonso *et al*¹⁸)

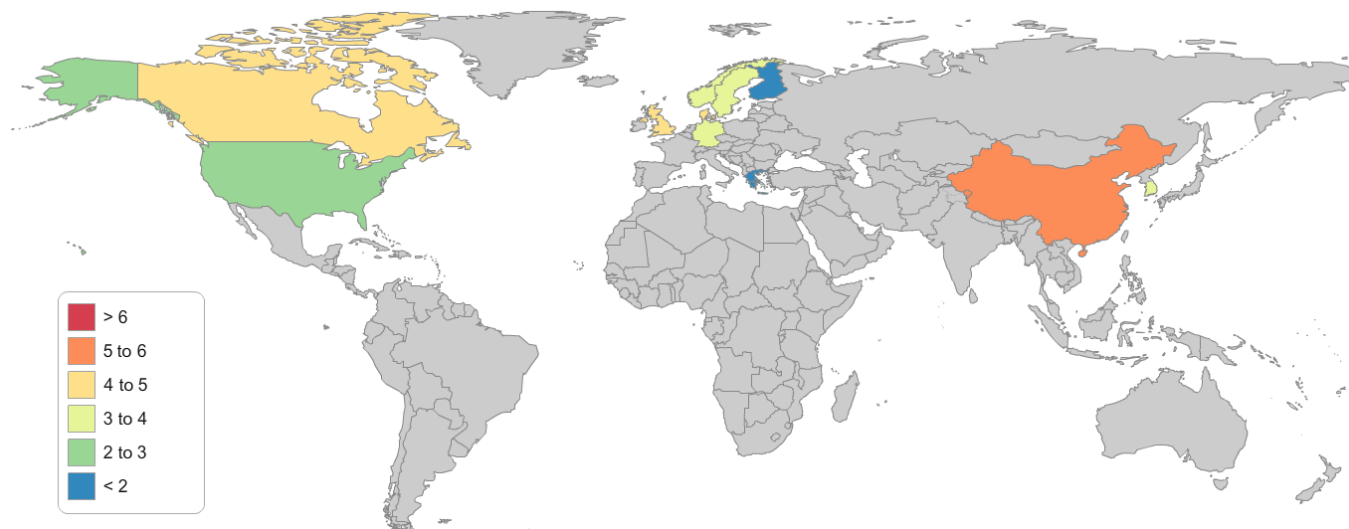


Ilustración 9. RME por países

Nivel de desarrollo muy alto y alto.

Muy alto índice de desarrollo. La mayoría de los datos provienen de estos países y se mencionan en otras partes del epígrafe. Globalmente, la supervivencia en estos países supera el 95% a los 5 años y el 90% a los 10 años. Si bien existe cierta variación entre las series, no es muy marcada. Es en estos países, donde más parecidas son las causas de muerte, a lo largo de Europa y Norteamérica se encuentran series en las que predominan la actividad lúpica o las infecciones como primera causa. No obstante, zonas de Europa, y especialmente en los países escandinavos, las series señalan la muerte vascular como la predominante. De las series revisadas sólo predominan las muertes de causa tumoral en la española de Alonso et al y la británica de Goldblatt ¹⁸⁴³⁴.

Al disponer de censos y registros fiables, con series de elevado número de pacientes, en estos países disponemos de la RME (ver Tabla 13), lo que nos permite saber que la mortalidad de los pacientes con LES probablemente se sitúa entre ~2-4,5 veces la mortalidad de la población general -3 veces según el metaanálisis de Yurkovich et al.-, mientras que en aquellos con NL puede que llegue a ~7-9 veces la población general. No obstante, muchos de estos estudios se han realizado en hospitales de tercer o cuarto nivel, lo que selecciona inevitablemente casos más graves, y según los cálculos realizados en países nórdicos, deja sin contabilizar un 20-25% de los pacientes que no requieren ingreso hospitalario, y presumiblemente con un mejor pronóstico. En el estudio de Rees, usando datos de atención primaria, el exceso de mortalidad fue sólo de un 67% con respecto a los controles de población general ⁴³⁵³⁶⁹.

	RME	N (exitus)
Mok (2008) ⁴³⁶	5,25 (4,8-5,7)	5.243 (514)
Abu-Shakra (1995) ³⁹²	4,92 (-)	665 (124)
Jacobsen (1999) ³⁹³	4,60 (3,8-5,5)	513 (122)
Urowitz (1976) ³⁷²	4,53 (3,96-5,19)	1.241 (211)
Moss (2002) ⁴³⁷	4,00 (2,8-5,2)	300 (41)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	3,63 (3,49-3,78)	4.737 (2314)
Chun and Bae (2005) ⁴³⁸	3,02 (1,45-5,55)	434 (10)
Lerang (2014) ³⁸²	3,00 (2,2-3,8)	325 (50)
Yurkovich (2014) ⁴³⁵	2,98 (2,32-3,81)	Metaanálisis
Uramoto (1999) ⁴³⁹	2,70 (1,65-4,18)	69 (-)
Manger (2002) ³⁹⁸	2,70 (-)	338 (35)
Hersh (2010) ⁴⁴⁰	2,50 (2,0-3,2)	957 (72)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	2,40 (2,3-2,5)	9.547 (1,255)
Gustafsson (2012) ⁴⁴¹	2,40 (1,7-3,0)	208 (42)
Rees (2016) ⁴⁴²	1,67 (1,43-1,94)	2740 (227)
Alamanos (2003) ²⁶	1,50 (1,3-1,8)	185 (21)
Elfving (2014) ⁴⁴³	1,48 (1,01-2,12)	566 (30)
Mok (2013) ^{416*}	9,00 (6,7-11,9)	694 (-)
Faurschou (2010) ^{373*}	6,80 (4,9-9,6)	100 (37)

Tabla 13- *Cohorte de NL

Alto índice de desarrollo. Destacan por su tamaño las series chinas -se estima que hay un millón de pacientes con LES en dicho país-. China presenta supervivencias a los 5 años de ~92-95%, y mayores al 90% en pacientes con NL, lo que supone unos datos similares a las del anterior bloque. No obstante, se debe señalar que la mayoría de estos estudios provienen de las

regiones con autonomía (Hong Kong) o de las regiones situadas al este del país (Jiangsu); zonas prósperas del país, con esperanzas de vida superiores a los de la China continental (más de 8 años con respecto Tíbet, p.ej.). Así, los datos de China probablemente provienen de áreas que quedarían englobadas en IDH muy alto. En el sudeste asiático conocemos datos de Tailandia y Malasia donde la supervivencia publicada a los 5 años es del ~82-86%. Globalmente el número de defunciones por mortalidad infecciosa fue ligeramente superior al de la actividad del LES.
419,423-425

Nivel de desarrollo medio y bajo

Índice Medio de desarrollo. Están representados en las series de LES principalmente países norteafricanos. Estos países tienen un sistema higiénico-sanitario más desarrollado que los del último grupo y, por lo general, el acceso a tratamientos no está tan comprometido, si bien el coste de los tratamientos –que no suele ser financiado- y la menor accesibilidad a zonas rurales siguen siendo un obstáculo.

Túnez, Marruecos y Egipto han publicado en los últimos años series amplias de pacientes, con supervivencias que van del 94,6% en la reportada en Marruecos y del 93,5% en la serie de NL Egiptia, al 85,3% en Túnez (que curiosamente pertenece al grupo de alto desarrollo, y se presenta aquí por simplificar). Los datos publicados en pacientes marroquíes con NL muestran una supervivencia bastante inferior al de la serie egipcia, siendo del 76,5%. En estas series se reparte la actividad lúpica y las infecciones son la principal causa de muerte, representando casi dos tercios de las defunciones, predominando una u otra según el estudio^{420,421,428,444}.

En Asia meridional y oriental han sido publicados los datos de Filipinas con un 75% de supervivencia a los 5 años e India con sobrevida del 72-78% en ese mismo tiempo. La causa de muerte fue la infección según los estudios más recientes^{381,431-433}.

Bajo índice de desarrollo. Los datos de estos países son más escasos y están representados principalmente por África Subsahariana. La supervivencia en estos países está especialmente determinada por dos factores: el acceso a tratamientos de la enfermedad y de sus complicaciones en primer lugar y el probable infradiagnóstico en el segundo. Como se expuso previamente, la dotación hospitalaria suele ser limitada. Y, en la mayoría de los casos, la medicina es privada, con unos gastos inasumibles para el paciente. Incluso en los países con economías más desarrolladas como la de Gabón, donde se ha estimado que los costes de una hospitalización y el primer año de tratamiento en un paciente con LES con afectación visceral ascienden a ~975€ y ~1.500€ respectivamente (lejos aun así de los ~5.970€ del coste anual de un paciente grave en España). Por otro lado, el bajo índice de sospecha y escasez de técnicas diagnósticas llevan al infradiagnóstico de la enfermedad, especialmente de las formas leves, lo que ayuda a aumentar las tasas de mortalidad. Así, por ejemplo, la prevalencia de LES se estima en 18 por 100.000 en Costa de Marfil. También es llamativo como en las series de conectivopatías de Togo o Burkina-Faso se muestran prevalencias francamente superiores de esclerosis sistémicas que de LES que, si bien pudiera explicarse por una mayor predisposición de esta enfermedad en población africana, también podría estar relacionada con un diagnóstico de *visu* más accesible. Hay que tener presente que el índice de sospecha en esas regiones es bajo, en parte debido a su casuística infecciosas y parasitaria. Así, por ejemplo, en un estudio realizado

en Costa de Marfil, de 1.650 pacientes con fiebre prolongada, sólo 33 eran de origen no infeccioso y sólo 2 LES (0,1% fiebres prolongadas) ^{347,445-449}.

La mayoría de las publicaciones de países subsaharianos, describen las características clínicas basales de pequeñas series hospitalarias de pacientes (si bien las de Kenia, Senegal y Costa de Marfil superan los 100 pacientes), pero no suelen presentar análisis de supervivencia, en parte por la dificultad del seguimiento. Disponemos de los datos de la supervivencia de LES a 5 años en sólo dos países. Por un lado en Sudáfrica*: según el estudio de Waade et al. la supervivencia a 5 años fue de 72%, pero con casi una cuarta parte de los pacientes perdidos en el seguimiento; esta supervivencia caería al 57% el peor escenario posible. En Zimbabue, un estudio más antiguo la situaba en 65%. Como vemos, supervivencias que recuerdan a las descritas en EEUU a mediados de 1950, antes de la introducción sistemática de inmunosupresores y técnicas de depuración renal. ^{375,450427,430}

No es habitual la descripción de las causas de la muerte. No obstante, cuando se describe, son mayoritarias las defunciones por enfermedades infecciosas y la actividad no controlada de LES. Tengamos en cuenta que en estos países las primeras causas de muerte son infecciones respiratorias, VIH y diarrea, por lo que el tratamiento –en muchos casos, exclusivamente esteroideos- no hace sino acentuar ese riesgo. Como en la serie sudafricana o la de Níger (último país de la lista de IDH en el momento de escribir estas líneas). Como se expuso anteriormente, el tratamiento del LES y sus complicaciones es muy limitado, por lo que también es frecuente la muerte derivada de la actividad –descrita en la serie de Zimbabue-. ^{427,430,451 452}

Fuera de África Subsahariana, también algunos países del sur de Asia presentan IDH bajo, como Nepal y Pakistán. Este último presentaba una supervivencia del 80% (pero, al igual que en el caso anterior, con pérdidas del seguimiento del ~25%), y también con un predominio de muertes infecciosas.

* Sudafrica es más desarrollado que los países del entorno, y se considera de IDH medio. Disponiendo de un sistema sanitario avanzado (tasas de 70 dializados por millón frente a menos de 20 ppm en la mayoría de los países restante), *de iure* da cobertura a toda su población. A pesar de ello, dadas las extremas desigualdades del país (en 2014 el segundo en el mundo de desigualdad de ingreso), lo usaremos para hacer una aproximación.

MORTALIDAD POR ETNIA

Los estudios que han intentado evaluar las diferencias étnicas, provienen principalmente del continente americano. Estos estudios, se han tenido que enfrentar a múltiples dificultades. Aun habitando en el mismo país, la etnia puede marcar un diferente nivel económico, social, cultural y diferente acceso a servicios médicos (como en EEUU donde la cobertura sanitaria, hasta el momento, no es universal). A ello se añade que los hábitos higiénico-dietéticos o los cuidados asumidos por la familia también pueden cambiar entre las etnias (esperanza de vida en las diferentes etnias encontradas en EEUU: 81,6 para los hispanos, 78,9 para caucásicos, 75,1 para los afroamericanos y, aunque con algo más de incertidumbre, de 72,8 para los indios americanos). Dadas estas diferencias existentes ya en la población general, se entiende la dificultad a la hora de extraer conclusiones en los pacientes con LES. Además de ello, gran parte de los estudios apuntan a que es el nivel socio-económico y no la etnia lo que cambia el pronóstico^{453,454,455}.

Anterior a lo expuesto, y no menos relevante, es como se lleva a cabo la adscripción del individuo en una u otra etnia y lo artificial de dicha clasificación, dado el casi universal flujo genético entre los grupos.

Dicho lo anterior –y dando sentido a la existencia de este epígrafe- disponemos de datos suficientes para plantear, al menos, que los diferentes acervos genéticos observados en las diferentes etnias son fruto de diversas presiones ambientales a lo largo de decenas de miles de años. Así es probable que los habitantes de Europa, en latitudes con menos presión parasitaria, se hayan ido seleccionando genes más favorables para el control de autoinmunidad a cambio de una menor eficacia erradicando dichos patógenos. También es posible, que en esto haya podido contribuir la adquisición de ciertos genes del *Homo neanderthalensis* presente y aclimatado por más tiempo a estas condiciones. Esto justificaría las diferencias observadas en genes relacionados con activación macrofágica, regulación de citoquinas, receptores Toll-like, etc. entre poblaciones Europeas y Africanas, con un balance más pro-inflamatorio en las segundas, haciendo a estas poblaciones posiblemente más predisuestas a enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁹.

Se presentan con carácter general, y siempre de forma muy matizable, algunos de los estudios a este respecto.

Afroamericanos. Múltiples estudios constatan una mayor afectación renal en los pacientes (58% frente a un 10% según Patel et al.), con un mayor riesgo de progresión e ERCT, lo que podría apuntar a una mayor mortalidad derivada. El estudio más extenso, publicado recientemente, con 42.221 pacientes diagnosticados de LES en EEUU, mostraba un riesgo aumentado de mortalidad del 21% comparado con los caucásicos y, una vez ajustado por variables demográficas y comorbilidad, (si bien el seguimiento era corto y no tenía en cuenta las manifestaciones clínicas, aunque sí la existencia de NL). Estudios de menor tamaño que incluían datos de las manifestaciones del LES o en países con cobertura sanitaria universal no han encontrado diferencias reseñables^{9,455,460-462}.

Hispanos. Recientemente el estudio de Gómez-Puerta et al., que incluía ~5.000 hispanos en EEUU, les asignaba un riesgo ajustado de muerte 52%, menor que los caucásicos. Hay que tener presente que la mortalidad de la población general de esta etnia –no los

pacientes LES-, una vez se ajustan por variables socioeconómicas y comorbilidad, es inferior al de la población caucásica, denominado *Hispanic paradox* o *Hispanic advantage*. El Departamento de Salud Americano documenta, esperanzas de vida al nacer ~2,5 años mayores en los hispanos que los caucásicos y ~6-7 años frente a los afroamericanos. Los estudios de poblaciones “hispanas” o mestizas fuera de EEUU muestran supervivencias comparables a las de los caucásicos y, cuando se comparan con las de los hispanos estadounidenses, muestran un mejor pronóstico, posiblemente por mejor nivel socioeconómico. ^{453,460,463,464}.

Asiáticos. Estudios realizados en Reino Unido, apuntaban a una mayor prevalencia de LES entre los asiáticos que entre los caucásicos, y estas diferencias aumentaban aún más en si los cálculos de prevalencia se hacían en base a NL confirmadas por biopsia, que arrojaban una prevalencia de NL de 110 por 100.000 entre mujeres de origen chino, frente al 5,6 por 100.000 de las caucásicas. No obstante, es objeto de debate si existe o no un patrón característico y remito a la revisión de Mok et al para ello. Su pronóstico ha pasado de ser peor al de los caucásicos, a ser igual -o mejor si tenemos en cuenta el estudio de Gómez-Puerta *et al.*- en los últimos estudios. ^{460,462,465,466}

Indios nativos americanos: Al igual que en los aborígenes australianos, muestran una prevalencia mayor a la de los caucásicos y otras etnias, y de hecho la descrita entre los indios de Alaska es de las más elevadas descritas en EEUU – de 178 por 100.000 globalmente, ascendiendo a 271 por 100.000 en las mujeres-. Algunos estudios describen, inicio más temprano de la enfermedad, con índices de actividad mayor, mayor afectación renal y vasculítica (no así en las series canadienses donde parecen tener un perfil clínico similar al de los caucásicos). La mortalidad puede ser superior a la de otros grupos si bien, como en otros casos, la situación sociocultural y económica de estas poblaciones puede ser responsable de comprometer en parte su pronóstico. A modo de ejemplo, en 2014 el ~30% de los indios estadounidenses menores de 65 años no tenían ningún tipo de cobertura, frente al ~10-15% de las otras etnias. En el estudio más extenso –en mi conocimiento- una vez ajustada por comorbilidad y variables sociodemográficas, los nativos americanos presentaron un 40% de riesgo mayor que los caucásicos, siendo la etnia con mayor riesgo de muerte. ^{13,460,467,468}.

Subsaharianos. La incidencia y prevalencia es poco conocida, probablemente infradiagnosticado –aunque se postula que podrían concurrir efecto protector de ciertas infecciones endémicas como la malaria-. Extrapolar de los pacientes afroamericanos puede ser erróneo, y sabemos que los grupos de inmigrantes con un riesgo aumentado para una enfermedad reumática, pueden igualar su riesgo al de la población general del país de acogida. No obstante, los estudios con africanos emigrados a Reino Unido mostraron una prevalencia aumentada entre mujeres inmigrantes africanas -135 vs 35 por 100.000 de las nativas-. En Suecia además se observó, que la incidencia de LES en la descendencia de inmigrantes africanos- (primera y segunda generación nacida en Suecia- era ~2-3 veces mayor que la población nativa, estable esta última en ~5 casos por 100.000. No se conoce exactamente el pronóstico de estos pacientes y, si bien los estudios no parecen mostrar un perfil clínico más agresivo que en otras poblaciones, muestran mortalidades elevadas, lo que posiblemente esté en relación con el grado de desarrollo del país de origen. ^{77,469}.

Oceanía. Las series son pequeñas, y no permiten extraer grandes conclusiones. Además, existen dos poblaciones históricamente diferenciadas, con escaso contacto y, con ello, con diferente acervo genético: los derivados de la diáspora Austronesia (que abarcan sureste asiático y la gran mayoría de Oceanía) y las poblaciones más antiguas como los aborígenes australianos y papú neoguineanos. También deben tenerse en cuenta que estos grupos presentan circunstancias socioeconómicas y culturales diferentes a las de los caucásicos de esos mismos países que podrían jugar algún papel en la mortalidad.^{456,470}

Entre los descendientes de los austronesios la prevalencia de LES, formas de lupus cutáneo y LES infantil se ha descrito como superior a los caucásicos (especialmente en estudios sobre población maorí neozelandesa, con datos algo más contradictorios en Hawái). En ellos no solo se ha estimado una prevalencia 4 veces mayor de LES, sino un riesgo de nefropatía ~ 8,5 superior para los maoríes y ~3 para los procedentes de otras islas del pacífico. En base a esto y también por lo general su peor situación socioeconómica, se podría esperar una mayor mortalidad en este grupo^{12,16,471,472}.

Parece razonable valorar separadamente a los aborígenes australianos y a los habitantes de la montaña de Papúa Nueva Guinea, pues presentan un acervo genético claramente diferencial, fruto del “aislamiento” durante más de 40.000 años y a los probables genes del *Homo sapiens* ssp. Denisova. Con respecto a los aborígenes australianos (los datos de Papúa Nueva no pasan de reportes de casos), se describe una prevalencia dos veces superior a la de los caucásicos del mismo territorio. Los escasos datos sugieren una mayor mortalidad, con un 60% de supervivencia a los cinco años en uno de ellos. Se ha planteado que se deba a un infradiagnóstico de la enfermedad –que se añadiría al menor nivel socioeconómico–, llegando sólo al diagnóstico de los casos graves (como también puede que ocurra en África). Hasta el momento los datos no parecen indicar un perfil clínico diferente entre poblaciones caucásicas y aborígenes (tengamos en cuenta que son estudios reducidos), y por otro lado, de ser cierta la premisa del infradiagnóstico, implicaría prevalencias aún mayores de lo descrito^{11,473–475}.

Judíos. Un estudio pequeño apuntaba a una forma más severa de enfermedad entre los judíos sefardíes que entre los askenazis, pero la muestra era pequeña, con variables débiles y podía estar influida por el mejor nivel cultural y económico de los segundos, además de no haberse visto contrastada en posteriores estudios. Globalmente, algunos grupos sugieren un perfil clínico más favorable de enfermedad entre los pacientes judíos, aludiendo incluso a un mecanismo fisiopatológico. Según esta hipótesis, el gen mutado de la fiebre mediterránea familiar (MEFV), del que son portadores en un número muy significativo sería un factor protector frente al desarrollo de nefritis lúpica, si bien se favorecería el desarrollo de serositis y fiebre.^{476,477}

Árabes. Bajo esta denominación se suelen incluir a diferentes poblaciones históricas que van desde bereberes del norte de África, árabes sensu stricto, kurdos, farsis, etc. Si bien ha existido una estrecha relación entre las poblaciones, también lo es que, por cuestiones étnicas y culturales, muchas de esas poblaciones han permanecido aisladas (sobre todo las rurales) con un elevado índice de endogamia, por lo que puede haber un bagaje genético diferente. Varios estudios (principalmente de LES pediátrico) concluyen que no hay un perfil clínico claro que lo diferencie. No obstante, no he encontrado estudios que comparen el pronóstico de diferentes

etnias árabes entre sí o con otras poblaciones (en las cohortes multiétnicas muchas veces son agrupados bajo el epígrafe asiáticos), más allá de la revisión de Ale'ed et al. en LES pediátrico ^{286,287,478,479}.

Etnia romaní. No hay en mi conocimiento ningún artículo que aborde la mortalidad de esta etnia, a pesar de ser la minoría más abundante en Europa con unos 10-12 millones de personas, y cerca de 750 mil personas en España (segundo país en números absolutos tras Rumanía, aunque muy distante en valores relativos ya que en países centroeuropeos y del este pueden alcanzar el ~10% de la población total). Disponemos un estudio realizado en Granada donde se comparó a 25 miembros de esta etnia con controles y en la que se apreciaron diferencias, entre las que se incluía una menor edad de inicio, un SLEDAI inferior durante el seguimiento, y una mayor frecuencia de SAF secundario (36% vs 5%), pero no disponemos de datos respecto a mortalidad. Estudios en otros campos han señalado que presentan ~1,5 veces más prevalencia de cualquier enfermedad renal, ~3 veces más riesgo de ERCT y, tras el trasplante, ~2 veces más riesgo de muerte y pérdida del injerto. De forma global esta población presenta una esperanza de vida 10 años inferior a la de sus paisanos. En gran parte se ha atribuido a diferencias socioeconómicas -por ejemplo, en 1991 el 31,4% de los gitanos en España vivían en viviendas sin mínimos de habitabilidad-, pero, no obstante, por su historia (origen indio, con efecto fundador y frecuente endogamia) presentan un acervo genético diferente – entre las que se incluyen genes HLA o receptores de interleucinas- que podrían determinar diferencias en cuanto curso y pronóstico. Pero, como decíamos, esto está aún por explorar. ⁴⁸⁰⁻⁴⁸⁸

MORTALIDAD SEGÚN EL SEXO

Es objeto de debate desde mediados del siglo XX. Ya en la década de 1960, estudios como los de Kellum *et al.* o McCombs apuntaban a una supervivencia inferior en los hombres, al tiempo que otros autores como Rupe señalaban lo contrario: según sus datos tenían menos incapacidad y menor mortalidad a pesar de una mayor prevalencia de afectación renal. ^{357,361,363}.

Diversos estudios muestran un patrón clínico y de supervivencia diferente entre ambos sexos y, en varias de estas series los hombres muestran supervivencias a 5, 10 y 15 años menores (Tabla 14), y en diversos estudios se ha mostrado como un factor independiente de mal pronóstico en el análisis multivariado. También se ha descrito una mortalidad mayor de los hombres respecto a las mujeres cuando requieren un ingreso hospitalario por LES (2,6% vs 1,8%) ^{26,297,300,383,386,395,349}.

Sin embargo, aunque las tasas de mortalidad sean mayores en los hombres –de 5,4 por 1.000 vs 2,6 por 1.000 según Jacobsen *et al.*-, cuando se comparan estas tasas con las de la población general, la mayoría de los estudios demuestra una RME menor en los hombres, si bien estas diferencias no fueron significativas en el metaanálisis de Yurkovich *et al.* Parece esto indicar, que, en el peor pronóstico del hombre, una parte importante se debe a la menor esperanza de vida inherente al sexo masculino. Y aunque el LES aumenta claramente el riesgo de muerte en los hombres, comparativamente lo hace menos que en las mujeres (ver Tabla 15). ^{394,435}

Supervivencia	5 años		10 años		N (exitus)
	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	
Buján (2003) ³⁹⁹	99	100	94	73	239 (24)
Doria (2006) ³⁹⁵	96	95	91	76	207 (17)
Elfving (2014) ⁴⁴³	94,8	88,2	93,5*	88,2*	566 (30)
Appenzeller (2004) ⁴¹⁷	91,5	81	-	-	509 (58)
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	89	77	80	75	609 (128)
Ward (1995) ^{388,389}	83	76	73	58	408 (144)

Tabla 14 . Se muestra las tasas de supervivencia por sexo, resaltando el sexo con menor supervivencia. * Supervivencia a los 8 años.

	RME mujeres	RME hombres	N (exitus)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	5,59 (5,07-6,12)	3,94 (3,08-4,80)	5243 (514)
Jacobsen (1999) ³⁹³	4,70 (3,9-5,8)	4,00 (3,8-5,5)	513 (122)
Urowitz (2008) ³⁷⁰	4,69 (4,04-5,45)	3,96 (2,9-5,4)	1241 (211)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	3,82 (3,64-4,00)	3,21 (2,96-3,47)	4737 (2314)
Lerang (2014) ³⁸²	2,70 (2,0-3,7)	4,60 (2,3-8,1)	325 (50)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	2,5 (2,3-2,7)	1,90 (1,7-2,2)	9547 (1255)
Elfving (2014) ⁴⁴³	1,65 (1,04-2,5)	1,12 (0,5-2,3)	566 (30)

Tabla 15 – Se muestran las RME por sexo, resaltando aquellas con un SMR mayor.

MORTALIDAD EN LES POR EDAD DE INICIO

El lupus de inicio en edades “extremas” de la vida, por debajo de los 18 y por encima de los 50 años, no es extraño, y ya en la serie de Rupe de 1959 representaban 32 de los 100 pacientes -19 de inicio tardío-. Múltiples estudios han apuntado a que las formas tempranas son más activas y presentan mayor afectación visceral, mientras que las de inicio tardío se situarían en el polo opuesto con una afectación menos agresiva, pero en la que cualquier daño de la enfermedad tendría un efecto aditivo sobre la patología propia del envejecimiento. Aunque, como todo lo señalado, es matizable y sujeto a nuevos hallazgos, parece una idea aceptada por el momento^{363,426}.

LES de inicio temprano o pediátrico (<18 años). Como se ha apuntado previamente el lupus que inicia a edades tempranas se ha asociado a un espectro clínico diferente, con mayor grado de afectación visceral -renal, por ejemplo- y con un diagnóstico más tardío. Incluso algunos estudios señalan diferencias entre las edades muy tempranas –menores de 6 años- y el resto de población pediátrica. Respecto a su mortalidad, se observa un fenómeno contrario al descrito en hombres o en el LES tardío. Así, a pesar de tener buenas tasas de supervivencia una vez pasado el periodo neonatal, dada la baja mortalidad en edad pediátrica general, un escaso número de defunciones da lugar a una marcada elevación en los RME estimados, que pueden llegar a 20-50 veces una vez ajustados por edad y sexo (Ver Tabla 16 y Tabla 17). No obstante, también es posible el inicio en estas edades se comporta como un factor independiente de mortalidad, tal y como sugieren otros estudios como el de Hersch.^{290,393,440,491,371}

Lupus de inicio tardío (>50 años). Al contrario que en el caso anterior, la enfermedad en estos pacientes suele ser menos agresiva, con menos afectación visceral y, por ello, con menos necesidad de usar inmunosupresores como la ciclofosfamida. No obstante, la mayoría de los

estudios demuestran una supervivencia menor en muchos casos a los de otros grupos etarios, con tasas de mortalidad que pueden doblar a la de otros grupos. Del mismo modo, se comporta como factor pronóstico de mortalidad en algunos estudios. No obstante, y como se introdujo antes, al compararlo con la población general -por medio de la RME-, se observa que el incremento de riesgo es menor al de otros grupos y, por lo descrito, rara vez es el LES la causa de la muerte. En estos pacientes el LES parece contribuir a acelerar/agravar procesos fisiopatológicos propios del envejecimiento como la enfermedad cardio y cerebrovascular, por ejemplo^{18,383,385,492}.

Supervivencia	5 años			10 años			N (exitus)
	< 18	18-50	>50	<18	18-50	>50	
Mok (2005) ⁴²⁶	>95*	>90	66	~85*	~85	44	285 (29)
Hersh (2010) ⁴⁴⁰	~93	~93	-	-	-	-	
Feng (2014) ⁴¹⁹	95,8	95,3	90,8	92,7	94,1	88,7	
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	100*	94	86	100*	88	81	609 (128)
Sin NL / NL	73*	81	83	58*	68	48	
Alonso (2012) ¹⁸	-	-	-	-	96,3	74,9	150 (19)
Merola (2014) ³⁸³	-	99,4	94,5	-	97,7	87,1	928 (26)

Tabla 16. Supervivencia según edad de inicio. * <16 años

	Tasa <18	Tasa 18-50	Tasa >50	RME <18	RME 18-50	RME > 50
Jacobsen (1999) ³⁹³	2,5 (1,3-4,3)	2,4 (1,9-3)	5,9 (4,8-8,1)	57 (30-100)	8 (6,3-10)	2,1 (1,5-2,9)

Tabla 17- Tasas de mortalidad por 1.000 personas-año y RME según edad de inicio de enfermedad.

MORTALIDAD DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

En 1976 Urowitz et al. publicó uno de los artículos más citados en los estudios de mortalidad: *"The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus"*. En él, tras observar 11 muertes en una cohorte de 81 pacientes, concluye que hay dos picos de mortalidad: uno pronunciado durante el inicio de la enfermedad debido a la actividad lúpica o sobreinfecciones -6 fallecieron de esta causa sin superar el año- y otro menos marcado a una mediana de 8 años, debido a patología vascular -5 infartos agudos de miocardio-, en pacientes que habían usado esteroides por largo tiempo y sin datos de actividad LES. Esta curva de bañera ha quedado desde entonces ligada al concepto de "mortalidad bimodal"³⁷².

Posteriormente vinieron a confirmar estos datos. Aunque como el propio Urowitz avanzaba "no debería esperarse que todas las muertes se ajustasen a este patrón", lo cierto es que durante los primeros años se documenta principalmente mortalidad por el LES o infecciones sobreañadidas y pasados 5-10 años se observa un aumento de mortalidad vascular y por cáncer. Estas últimas son las primeras causas de muerte en occidente, pero en pacientes con LES la aparición de éstas es más precoz. Aunque es a medio-largo plazo cuando se producen más defunciones, globalmente, el exceso de mortalidad, en comparación con la población general es mayor durante los primeros años de enfermedad y posteriormente se va atenuando (Tabla 18).

El estudio de Rees et al. realizado en base a casos incidentes registrados por médicos de atención primaria, es una significativa excepción: el exceso de mortalidad se concentró en el primer año y a partir de los 10 años, pero la muerte cardiovascular predominó durante estos diez primeros años, pasando a un segundo plano tras este tiempo. Los propios autores indican que posiblemente esto es producto de la inclusión de pacientes menos graves que en los estudios realizados en hospitales de referencia para pacientes reumatológicos.⁴⁴²

También hay que destacar del estudio de Bjornadal *et al.* en el que, aunque porcentualmente asciende el número de defunciones por causa vascular con la evolución -de un 16% el primer año a ~30% de 10-20 años-, se presentó un riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, cuantificado por RME, sin grandes cambios a lo largo del seguimiento, con máximos al primer año de enfermedad y entre los 15-20 años de enfermedad³⁶⁹.

RME	Bjornadal (2004) ³⁶⁹	Bernatsky (2006) ³⁷¹	Rees (2016) ⁴⁴²	Faurschou (2010) ³⁷³
< 1 año	6,67 (6,02-7,37)	5,4 (4,7-6,3)	2,38 (1,56-3,61)	10,4 (6,0-17,9)
1-5 años	3,89 (3,61-4,17)	2,5 (2,2-2,8)	1,82 (1,46-2,26)	
5-10 años	3,00 (2,75-3,27)	2,1 (1,9-2,4)	1,18 (0,89-1,57)	9,2 (5,1-16,6)
> 10 años	3,04 (2,73-3,37)	2,0 (1,8-2,3)	2,53 (1,34-4,80)	4,3 (2,5-7,5)

Tabla 18- Se presenta la RME (en el caso de Rees et al. el ratio de la tasa de mortalidad) entre los estudios de Bernatsky (internacional, principalmente hospitales de referencia), Rees (basados en casos incidentes registrados en la base de datos de atención primaria en Reino Unido) y la Faurschou (multicéntrico danés con pacientes con NL)

FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD

El número de factores pronósticos en la literatura es muy extenso y, en algunos casos, contradictorio. Además, no todos se derivan de análisis multivariados. En adelante se exponen de forma no exhaustiva algunos de ellos, especialmente aquellos más habitualmente documentados en la bibliografía.

- **Variables propias de la enfermedad:**
 - **Afectación renal.** Como se señaló anteriormente, la RME de los pacientes con NL se ha situado entre 7-9 veces mayor al de la población general, ascendiendo a 63 en los casos que se instaura una ERCT. Diversos estudios han señalado como factores de mal pronóstico la NL (HR~2-4), una glomerulonefritis proliferativa, el daño establecido, así como el desarrollo de ERC y ERCT ^{288,373,386,390,392,398,413,414,416,418,423,424,440,493-497}.
 - **Hematológicos:** Globalmente asociados con una mayor mortalidad con varios estudios, situando el HR por encima de 3^{424,426}.
 - **Anemia hemolítica.** Se le ha atribuido un HR ~2-2,5.^{394,498}
 - **Trombocitopenia:** Se ha relacionado con un exceso de mortalidad en algunos casos con HR cercana a 2^{288,392,414,418,422,499}
 - **Linfopenia:** Factor de buen pronóstico para Pamuk et al, con OR ~0,1, pero de mal pronóstico para Halberg et al.^{25,407}
 - **Trombosis:** En el estudio de Drenkard lo fueron las **trombosis arteriales** globalmente, mientras que en el de Jacobsen lo fue la **cardiopatía isquémica**^{394,422}.
 - **Afectación neurológica:** Las **convulsiones** se identificaron como factor pronóstico independiente en varios estudios como el de Ward -con un HR de ~1,8- y el de Jacobsen -HR 2,4-^{390,423}.
 - **Afectación pulmonar:** La afectación pulmonar se ha relacionado con un peor pronóstico, con HR ~2 según Bellomio et al. En el caso de Min et al. estimaron una HR ~3 para la **hipertensión arterial pulmonar** ^{384,392,413,497}.
 - **Afectación cardíaca:** Se ha considerado un factor de mal pronóstico con HR ~4 y de ~20 para la **miocarditis**. También la **valvulopatía** al inicio se ha señalado como factor de riesgo.^{25,398,399,413}.
 - **Afectación articular:** De mal pronóstico para Jacobsen, pero de buen pronóstico para Appenzeller o Kasitanon^{394,417,424}.
 - **Eritema malar:** De mal pronóstico en la serie de Halberg et al⁴⁰⁷.
 - **Miositis:** Según Bellomio implica un HR ~2⁴¹³.
 - **Fotosensibilidad:** Factor de buen pronóstico en varios estudios con HR ~0,5^{424,495}.
 - **Síndrome antifosfolípido:** Riesgo aumentado de mortalidad que en la series de Telles et al. y Ruiz-Iratorza coincidía entorno HR ~3,8-3,9^{422,500,501}
 - Anticuerpos:

- **AntiRo:** Se comportó como factor de buen pronóstico en la serie de Manger et al³⁹⁸.
 - **AntiRNP:** Se comportó como factor de buen pronóstico en la serie de Manger et al³⁹⁸.
 - **AntiSm:** Se calculó un HR ~23 para los que presentaban antiSm (un 19 de los 203 testados)⁵⁰².
 - **AntiDNA:** Se ha estimado un HR ~2,5 para los que presentan estos anticuerpos³⁸⁶.
 - **Anticuerpos antifosfolípidos:** La presencia de AL se relacionaba con mayor riesgo de muerte en el estudio univariante de Doria et al, pero no en el multivariante³⁹⁵.
- **Hipocomplementemia:** El descenso de C3 se ha relacionado con un peor pronóstico⁴¹⁴.
- **Scores de daño:** Fue un marcador de mal pronóstico en varias series con un de que va de HR ~1,5-3,5 por punto en el SLICC^{387,426,464,497,500,503}.
- **Scores de actividad:** Se comportó como un factor de mal pronóstico el SLEDAI las series de Abu-Shakra et al y de Massardo et al entre otros. El SLAM inicial (HR 1,09) en la serie de Alarcón et al^{387,392,418}.
- **LES de inicio temprano:** Se ha señalado como factor independiente de mortalidad con una HR ~ 3^{417,440}
- **LES de inicio tardío:** Se han señalado un mayor mortalidad en este grupo de pacientes, que en un estudio estimó un HR ~ 5^{383,392}..
- Otras variables clínicas:
 - **Comorbilidad:** Un mayor número de diagnósticos o un mayor índice de Charlson se han asociado con un peor pronóstico⁵⁰⁴.
 - **Necesidad de hospitalización:** Globalmente un 3% de las hospitalizaciones en pacientes con LES acaban con la defunción del paciente.
 - **Tratamiento con antipalúdicos:** Se comporta como factor protector con HR ~0,5.^{417,505}
 - **Tratamiento con ciclofosfamida:** una HR ~2-4.^{500,505}
 - **Infecciones:** El desarrollo de infecciones se ha relacionado con un aumento de mortalidad^{413,417,504}.
 - **Hipertensión arterial:** Se ha relacionado con un peor pronóstico^{417,496}.
- **Variables demográficas:**
 - **Edad:** Peor pronóstico a mayor edad con HR de ~1,05-1,10 por año^{25,348,373,383,386,388,399,501,505}.
 - **Sexo:** En algunos estudios se ha señalado que los hombre tienen un HR ~1,5-5^{26,288,383,386,388,395}.
 - **Etnia/Raza:** Se comporta como factor pronóstico en múltiples estudios que no ajustan por nivel socioeconómico. Sin embargo el enorme estudio de Gómez-Puerta, a pesar de ajustar por nivel socioeconómico y comorbilidad, lo identifica como factor pronóstico:
 - **Afroamericanos.** Se han relacionado con una mayor mortalidad global y hospitalaria. Una HR de 1,21 (1,1-1,33) en el estudio de Gómez-Puerta. Además, aquellos que desarrollaron una ERCT entre los 18-30 años

presentaron un riesgo de muerte mayor que la población blanca HR ajustado de 1,43 (mientras que la población afroamericana con ERCT de otras causas para en este rango de edad presentaban un HR de 1,17).^{348,383,386,460,506}

- **Indios americanos:** Aunque estudios como el canadiense de Peschken et al. no encontraban relación entre la etnia y daño acumulado, nuevamente el estudio de Gómez-Puerta le atribuía exceso de una mortalidad con un HR de 1,4 (1,04-1,9). Como se expuso anteriormente, en la población general estadounidense los afroamericanos y nativos americanos presentan esperanzas de vidas más cortas (ver Mortalidad por etnia)^{460,468}
 - **Hispanos:** Algunos estudios iniciales sugerían una mortalidad superior. Sin embargo, tras ajustar por variables socioeconómicas y evaluar las poblaciones sudamericanas, esta diferencia desapareció y, de hecho, parece comportarse como un factor protector en los últimos estudios con HR 0,48 (0,4-0,59). Hay que tener presente que es el grupo étnico con la mayor esperanza de vida en EEUU en la población general^{460,463}.
 - **Asiáticos:** Al igual que en el caso anterior, de sugerir que tenían formas más agresivas, los estudios actuales lo señalan como un factor pronóstico protector con una HR de 0,59 (0,4-0,86).
- **Nivel socioeconómico y nivel educativo:** La situación sociocultural, económica y nivel de estudios se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad^{348,387,388,440,464,468}.
 - **Tipo de cobertura sanitaria:** Relacionado con el anterior. En EEUU el seguro privado se asocia con menor mortalidad intrahospitalaria, así como la cobertura total en la cohorte GLADEL^{348,388,464}.
 - **Experiencia del médico.** En el estudio de Ward estar a cargo de un médico que trata más de 3 nefritis lúpicas al año se comportó como un factor independiente de buen pronóstico⁵⁰⁷.
 - **Estado civil soltero:** En la cohorte GLADEL se asoció con un riesgo mayor de muerte en el estudio univariado⁴⁶⁴.

MORTALIDAD: CAUSA DE MUERTE

La causa de muerte como porcentaje del total es el dato que, por lo general, aportan los estudios de mortalidad (ver Tabla 19). El grado de información que esto aporta es moderado si las causas de defunción son habituales a los de la población general. En ocasiones, además, se concreta la edad de la defunción, especialmente en las series con un número escaso de fallecimientos. Además, ciertos aspectos del estudio pueden influir en la mortalidad observada. Por ejemplo: algunos de los estudios con mayor representación vascular reclutan casos prevalentes como el estudio de Gustafsson *et al.* (100% prevalentes) o el de Lerang *et al.* (~60% prevalentes), lo que podría incrementar este porcentaje al incluir sólo los pacientes que sobrevivieron a otras causas de mortalidad propias del inicio de la enfermedad (actividad LES o infecciones según Urowitz). Otro factor que influye es la duración del seguimiento; así, con seguimientos prolongados, es esperable un mayor número de defunciones de causa cardiovascular.

Región	Causa de muerte en LES					Población general ⁵⁰⁸		
	LES	Infeccioso	Vascular	RCV*	Cancer	Infeccioso	Vascular	Cancer
Europa ⁵⁰⁹	26,5%	25%	26,5%	20,6%	5,9%	4,3%	41,1%	22,5%
Europa ^{510**}	45,1%	57,1%	51,6%	45,1%	8,8%	4,3%	41,1%	22,5%
EEUU ³⁸⁹	34%	22,2%	23,6%	22,2%	5,6%	3,9%	28,2%	21,5%
EEUU ⁵¹¹	14,9%	13,7%	12,9%	11,2%	3,6%	3,9%	28,2%	21,5%
Sudamérica	79,4%	14,7%	-	-	2,9%	-	-	-
Múltiples ³⁷¹	23,2%	5,1%	24,9%	-	9,1%	-	-	-
Canada ³⁹²	16,1%	32,3%	15,3%	-	6,5%	3,7%	24,9%	28,8%
Japón	11,4%	28,6%	31,4%	31,4%	2,9%	9,6%	29%	24,3%
Japón ⁵¹²	34,2%	32,9%	15%	12,3%	0% [§]	9,6%	29%	24,3%
China ⁴⁹⁰	21,4%	22,2%	15,8%	-	11,9%	ND	45%	24%
China ⁴³⁶	7%	60%	13,3%	13%	3%	ND	45%	24%
Dinamarca ³⁹³	28,7%	20,5%	26,2%	26,2%	7,4%	5,5%	25,7%	28,6%
R. Unido ⁴³⁴	-	25,4%	16,4%	-	25,4%	6,8%	27,9%	26%
Noruega ^{382***}	4%	32%	40%	-	24%	22%	32,1%	23%
Suecia ³⁶⁹	21%	5,2%	42%	-	12%			

Tabla 19 - Se presentan algunas series con 50 o más defunciones según su causa. De forma orientativa la causa de defunción por diversas causas: Bajo Infeccioso se presentan infecciones (A00-B99) junto con Neumonía y Gripe (J09-J19); en vascular: causas de muerte vascular (I00-I99); Cáncer: Neoplasias tanto sólidas como hematológicas (C00-C97) *RCV: Muertes vasculares excluyendo TEP, HTAP y SAF catastrófico ** Múltiples causas por paciente. *** Los porcentajes de esta serie no son los de la población si no los controles aportados por el estudio. § Ninguno de los pacientes falleció por cáncer, pero en 2 (2,7%) presentaban una neoplasia activa en el momento de la muerte.

Uno de los datos más útiles, sin estar exento de limitaciones, lo representa la RME que nos indica, ajustando a la edad y sexo del paciente, cuantas más veces se producen fallecimientos por una determinada causa con respecto a la población general. Tres grandes estudios (Bernatsky, Bjornadal y Lerang, ver Tabla 20) abordan las diferentes RME según la causa de muerte. De esos estudios se desprende que, con respecto a la población, el principal incremento se observa en las causas infecciosas con una RME ~4 (incluyendo las neumonías), seguido de las causas vasculares con una RME algo menor a 3. La mortalidad por neoplasia no fue significativamente superior a la de la población general según el meta-análisis de Yurkovich y, aunque no incluía los datos de Lerang *et al.*, es posible que no supusiese cambios. Esto parece cumplirse cuando se analizan, globalmente o de forma aislada, los tumores de órgano sólido.

Sin embargo, cuando se evalúan de forma las neoplasias hematológicas se observan RME ~3,5 (si usamos los datos de las dos series que lo presentan de forma desglosada).^{369,371,382}

	Infeccioso	Vascular	Cáncer	Renal
Bernatsky (2006) ³⁷¹	3.95* (3.0-5.0)	1,7 (1.5-1.9)	0.8 (0.6-1)	7.9 (5.5-11.0)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	4,11* (3,74-4,49)	2,97 (2,78-3,16)	1,65 (1,46-1,82)	9,67 (6,20-14,40)
Lerang (2014) ^{382**}	4,00 (2,37-6,36)	2,22 (1,40-3,37)	2,14 (1,16-3,52)	7,5 (3,04-15,6)
<60 años	17,5 (7.7-34.6)	15 (6.1-31.2)	1.1 (0.2-3.7)	-
>60 años	2.5 (1.2-4.6)	1.6 (0.9-2.7)	2.8 (1.3-4.7)	3.8 (1.0-10.2)

Tabla 20. Calculado en base a muertes por Infección, neumonía (y urológicas en el caso de Bjornadal). La serie de Lerang además de las anteriores incluía las muertes por osteomielitis (M86 del CIE-10) ** Datos calculados a partir de los datos de menores y mayores de 60 años.

El uso de la clasificación CIE-9* lleva a hacer ciertas divisiones artificiales que pueden ser poco útiles para el clínico al separar, por un lado, ciertas infecciones descritas de forma específica (capítulo 1: 001-139), las neumonías y gripe (480-486) o las pielonefritis (590). Yurkovich usa en su metaanálisis los SMR exclusivamente de las infecciones (tal y como codifica el CIE-9) de los estudios de Bjornadal y Bernatsky, con lo que incluye las 67 defunciones así codificadas, pero no las 107 defunciones por neumonía (ni las 11 por pielonefritis del primero). La mortalidad derivada de patología renal también podría estar infrarrepresentada, pues en la mayoría de los casos se señala como causa de muerte subyacente al LES y no se refiere la nefritis.⁴³⁵

* Aunque el CIE-9 ha sido desplazado por el CIE-10, me refiero al primero por ser el usado por las publicaciones referidas. Las infecciones son el código I:A00-B99, Gripe y Neumonía: J09-J19.

Vascular

Representa ya la primera causa de muerte en múltiples países de alto IDH, especialmente en los escandinavos o Japón, en los que representa un 25-40% de las defunciones. Bajo este epígrafe se recogen principalmente mortalidad relacionada con la aterosclerosis (en especial de cardiopatía isquémica e ictus) y, aunque en algunos casos también se incluyen otras defunciones cuyos mecanismos fisiopatológicos pueden diferentes como los tromboembolismos pulmonares (4 de las 18 defunciones de causa vascular del Euro-lupus por ejemplo), lo cierto es que son minoría. En la Tabla 21 se presenta el valor relativo con respecto al total de defunciones de algunas de ellas.

	C. Isquémica	I. Cardíaca	Ictus	Súbita	TEP	HTAP
Europa ⁵⁰⁹	7,4%	-	11,8%	-	5,9%	-
Europa ^{510**}	11%	12,1%	14,3%	6,6%	4,4%	-
EEUU ³⁸⁹	9%	4,9%	6%	0,7%	1,4%	0,7%
EEUU	4,4%	4,4%	2,4%	-	1,6%	
Japón	-	5,7%	25,7%	-	-	2,9%
China ⁴⁹⁰	5,6%	1,4%	6,4%	-	0,4%	1%
China ⁴³⁶	3%	-	10%	10%	-	3%
Dinamarca ³⁹³	9,8%	10,7%	1%	3,3%	-	-
Suecia ⁴⁴¹	23,8%	16,7%	2,4%	2,4%	-	9,5%

Tabla 21- Mortalidad vascular

Cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. La cardiopatía isquémica es una de las causas más frecuentes de mortalidad en el LES, y está representada en casi cualquier serie de mortalidad con un número de defunciones mediano, rondando el 25% en las series nórdicas.

Aunque el grupo de Klemperer había apuntado al relevante papel del endotelio en la patogenia del LES en 1935, hasta la década de 1970, la presencia de la cardiopatía isquémica en las series fue escasa: se atestiguaban pocos casos y en series de necropsias patología coronaria era prácticamente anecdótica y se le atribuía una naturaleza arterítica. De hecho, en 1962 de Kong *et al.* llegan a plantear que la patología miocárdica parece no tener un impacto sobre el pronóstico. No obstante, a lo largo de esa década se comenzará a observar que los pacientes con LES, a medida que las mejoras terapéuticas les permiten superar la fase inicial de la enfermedad (y se diagnostican formas más leves), presentan una mayor incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica. Primero Tsakraklides *et al.* 1974 plantean la posible relación entre el LES y la aterosclerosis acelerada. En 1975 Meller *et al.* documentan una serie corta de casos de IAM llamativamente precoces, mientras que Bulkley *et al.* describen placas de ateroma coronario significativas en casi la mitad de los pacientes con uso prolongado de esteroides, sugiriendo una posible relación causal de los mismos -tema aún hoy controvertido-. Sólo un año más tarde, Urowitz *et al.* harán público el modelo de *mortalidad bimodal* en el LES. Posteriormente otros estudios como el de Haider *et al.* o Fukumoto *et al.* relacionarán la estenosis coronaria con la presencia de factores de riesgo vascular clásicos (colesterol, HTA, edad) así como inmunológicos del LES (asociación con valvulopatía, presencia de adhesiones pericárdicas, duración de la enfermedad).^{372,513-517}

Baher (1935) ⁵¹³	Papel central de la lesión endotelial en la patogenia de la enfermedad, multiorgánica aun con énfasis en riñón (también descripción de lesiones “asas de alambre”)
Griffith (1951) ⁵¹⁸	Cinco pacientes de 18 (27%) presentan “ateroesclerosis coronaria de grado ligero” en la era pre-esteroides. No descrita en ninguno de los 20 pacientes de la serie de Klemperer et al ³⁵⁵ .
Brigden (1960) ⁵¹⁹	Dos pacientes de 27 (7%) con IAM antiguos.
Kong (1962) ⁵¹⁴	Dos pacientes de 30 (7%) con LES y sospecha de patología cardiaca de 42 y 46 años con IAM (uno de ellos letal y otro pasado) de naturaleza aterosclerótica.
Tsakraklides (1974) ⁵²⁰	IAM en mujer 29 años con aterosclerosis coronaria extensa sin datos de arteritis asociada. Se plantea la asociación entre LES y aterosclerosis acelerada.
Meller (1975) ⁵¹⁵	Papel relevante de la cardiopatía isquémica en el LES, tras describir tres casos de cardiopatía isquémica en pacientes jóvenes (≤ 25 años)
Bulkley (1975) ⁵²¹	Relaciona uso de esteroides con placa de ateroma en una serie de 36 necropsias: 8/19 pacientes con >12 meses esteroides (89% cushingoides) presentaban estenosis $>50\%$ por aterosclerosis (3 IAM transmurales y 2 subendocárdicos; 2 de ellos letales) frente a 0/17 con un periodo inferior de esteroides (1 IAM anterior letal, por embolo sin aterosclerosis coronaria).
Urowitz (1976) ³⁷²	Descripción de la mortalidad bimodal
Haider (1981) ⁵¹⁶	10 pacientes de 22 (45%) presentan estenosis coronarias significativas ($>75\%$ de la luz), significativamente superiores a los controles. En este estudio se relaciona los niveles de colesterol total, grado de HTA, afectación valvular mitral y adhesiones pericárdicas con el desarrollo de aterosclerosis coronaria.
Fukumoto (1987) ⁵¹⁷	En 50 pacientes se objetiva ateroma 2-6% de los vasos coronarios, mientras que en 16-28% se observa engrosamiento fibroso de la íntima. La edad media a la defunción era de 35,2 años y 4,4 años de seguimiento. En base a cuatro pacientes sin esteroides, consideran que estos tienen un efecto protector sobre el engrosamiento fibroso de la íntima (consideran significativo $p < 0,1$), sin efecto dosis-dependiente ni tiempo-dependiente entre los que si reciben corticoides.

Tabla 22. Algunos estudios relevantes en el conocimiento de la cardiopatía isquémica en el LES

Dejando a un lado los estudios de necropsias, en este punto es inevitable la alusión al trabajo de Manzi *et al.* el cual refería, en mujeres de 35-44 años, un riesgo de infarto agudo de miocardio 52,4 veces (21,6-95,5) superior al observado en la cohorte de Framingham Offspring. Mientras que en el estudio de casos-controles de Ward *et al.* en California las pacientes con lupus menores de 44 años sólo ingresaron por infarto agudo de miocardio $\sim 2,3$ veces más que los controles, cifra que se reducía a $\sim 1,8$ veces cuando se ajustaba con variables demográficas y factores de riesgo vascular tradicionales. El citado estudio de Ward situaba la mortalidad hospitalaria en pacientes con LES e IAM de 19,2-22,3%, lo que implica una OR $\sim 4-6,5$ de muerte en comparación con los controles. Recientemente en población general británica, el HR de evento cardio y cerebrovascular a los 10 años era de 2,15 en mujeres y 1,55 en hombres, siendo en mujeres de 35-45 años el HR inferior a 5 y, con ello, algo menor que lo observado en pacientes diabéticas tipo 1 (material suplementario de Hippisley-Cox *et al.*)^{522 523}

De forma global, estos pacientes deben hacer frente a un riesgo vascular elevado, fruto de los factores de riesgo habituales, la inflamación endotelial propia de la enfermedad, los anticuerpos antifosfolípidos y posiblemente al efecto de las dosis altas de esteroides, y en mucho menor medida la vasculitis coronaria.

Cardiopatía	% C. isquémica	% Ins. Cardíaca	N (total éxitus)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	24,2%	-	561(2314)
Gustafsson (2012) ⁴⁴¹	23,8%	16,6%	10 y 7 (42)
Pistiner (1991) ²⁸⁸	16,6%	-	4 (24)
Nossent (2007) ⁵¹⁰	11%	12,1%	10 y 11 (91)
Jacobsen (1999) ³⁹³	9,8%	10,7%	12 y 13 (122)
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	9,4%	-	12 (128)
Cervera (2009) ⁴⁹¹	7,4%	-	5 (68)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	5,6%	1,4%	29 y 7 (514)
Dubois (1974) ⁵¹¹	4,4%	4,4%	11 y 11 (249)
Rosner (1982) ⁵²⁴	2,7%	-	6 (222)

Tabla 23. Causas de mortalidad vascular en algunas series

La insuficiencia cardíaca no está tan representada en las series de mortalidad, y es posible que se asignen como defunciones por cardiopatía isquémica o se responsabilice a la ERCT. En el estudio de Ward *et al.* supuso un motivo más frecuente de ingreso que la cardiopatía isquémica -incluso en edades tempranas-, y las diferencias con la población general eran aún mayores que en el caso de la cardiopatía isquémica, si bien su mortalidad fue menor (10,5-13,5%) lo que supone una OR ~2,5-3,5 de muerte con respecto los controles.⁵²²

La RME de la cardiopatía isquémica ha sido explorada exclusivamente por el estudio sueco de Bjornadal *et al.** que la sitúan en 3,02 (2,78-3,29). De este estudio se desprenden además dos aspectos interesantes. Por un lado, la reducción en la mortalidad que observa desde 1964-1995 se debe al menor número de muertes por actividad lúpica, mientras riesgo de muerte por cardiopatía isquémica en los pacientes con LES permanece estable durante ese tiempo. Por otro lado, la mortalidad por cardiopatía isquémica descrita en pacientes jóvenes era muy similar a la observada en un estudio previo con pacientes suecos con diabetes mellitus insulín-dependiente (Tabla 24). Estudios de prevalencia en cohortes de LES y DMID también han mostrado un número de eventos vasculares similares⁵²⁵.

	RME Global	RME C. isquémica
Lupus (<40 años) ³⁶⁹	11,11 (9,73 -12,6)	15,99 (10,4 - 23,6)
DMID (<40 años) ⁵²⁶	10,24 (9,51–11,03)	16,77 (14,47–19,45)

Tabla 24. RME publicados para lupus y diabetes mellitus insulín-dependiente (DMID) con el diagnóstico previo a los 40 años en población sueca según los estudios de Bjornadal *et al.* y Weiderpass *et al.*^{369,526}.

* Aunque Yurkovich *et al.* cita el estudio de Bernatsky, en los datos facilitados por este se incluyen CIE 390-429, en los que se incluyen todas las causas de mortalidad cardíaca (valvulopatía, taponamiento cardíaco, etc) y de la circulación pulmonar (TEP o HTAP).

Ictus. El ictus constituye un 5-10% de las defunciones de la mayoría de los estudios. Al igual que en el caso de la cardiopatía isquémica, confluyen los mismos factores, a los que se pueden añadir los fenómenos vasculíticos -que en el SNC son más comunes- y la trombocitopenia que, en algunos casos, puede ser responsable de los ictus hemorrágicos. Según Ward la mortalidad hospitalaria de los pacientes con ictus se sitúa en ~18,5-19,5%, lo que suponía una OR ~3-7,5 de muerte (particularmente elevada en menores de 44 años en la que la OR era de 7,3)

Varios estudios han evaluado la RME relacionada con el ictus y han sido evaluados en el meta-análisis de Yurkovich et al. que sitúa la RME por ictus en 1,68 (1.10–2.55).⁴³⁵

	% Ictus	N (total)
Funauchi (2007) ⁵²⁷	25,7%	9 (35)
Nossent (2007) ⁵¹⁰	14,3%	13 (91)
Cervera (2009) ⁴⁹¹	11,8%	8 (68)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	7,1%	10 (140)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	6,4%	33 (514)
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	6,3%	8 (128)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	6,3%	146 (2314)
Ward (1995) ^{388,389}	5,6%	8 (144)
Jacobsen (1999) ³⁹³	4,1%	5 (122)
Rosner (1982) ⁵²⁴	2,7%	6 (222)

Tabla 25. Mortalidad por ictus en algunas series.

Muerte súbita. Se incluye en causas cardiovasculares pues se estima que aproximadamente el 90% de los casos de las muertes súbitas de la población general se debe en los países anglosajones a cardiopatía isquémica. En nuestro medio es algo menor, y aunque la causa cardiovascular representa el 80-90% de los casos, en torno al 60% presentan una cardiopatía isquémica subyacente (seguida de cardiopatía hipertensiva 10%, y más lejos TEP y disección aórtica con ~4% cada una). Con cifras tan elevadas como el 10% en la serie de Mok et al o el 8,1% de las defunciones en la serie de Abu-Shakra, su prevalencia depende en gran medida del modo en que se establece la causa de la muerte.^{392,436,528–530}

	% Súbita	N (total)
Nossent (2007) ⁵¹⁰	12,8%	6 (47)
Mok (2008) ⁴³⁶	10%	3 (30)
Abu-Shakra (1995) ³⁹²	8,1%	10 (124)
McCombs (1959) ³⁶¹	7,5%	3 (40)
Ruiz-Irastorza (2004) ⁵⁰¹	4,5%	1 (22)
Jacobsen (1999) ³⁹³	3,3%	4 (122)
Gustafsson (2012) ⁴⁴¹	2,4%	1 (42)
Rosner (1982) ⁵²⁴	1,4%	3 (222)

Tabla 26. Muertes súbitas en las series.

Patología aórtica. No es una complicación frecuente y en revisiones realizadas en 2011 se habían publicado 35 casos de pacientes con aneurismas de aorta y 21 de disecciones aórticas. En el primer caso fallecieron el 31% (la supervivencia a 10 años la estimaron en ~79%) y su presencia se correlacionó con fenómenos ateroscleróticos en el caso de aneurismas de aorta abdominales (mientras que en la aorta torácica lo hizo con fenómenos vasculíticos). En el caso

de las disecciones aórticas, la mortalidad ascendió a ~50%. Aunque infrecuente, aparece descrita en algunas de las grandes series de LES como causa de ~0,5-1% de sus muertes (a expensas más de su alta letalidad, más que de su prevalencia)⁵³¹⁻⁵³³

	% P. Aórtica	N (total)
Estes (1971) ⁵³⁴	1,8%	1 (55)
Jacobsen (1999) ³⁹³	1,6%	2 (122)
Ward (1995) ^{388,389}	0,7%	1 (144)
Rosner (1982) ⁵²⁴	0,5%	1 (222)

Tabla 27. Mortalidad derivada de patología aórtica

Infecciones

Se han mantenido desde las primeras series de la enfermedad como una causa frecuente de muerte en los pacientes con LES, si bien parece existir un cierto descenso en las últimas series a favor de mortalidad vascular y oncológica. Como ya se expuso, en estos pacientes confluyen el uso de inmunosupresores, un cierto grado de inmunodeficiencia asociado a la propia enfermedad (hipocomplementemia p.ej.), así como la enfermedad renal crónica en algunos casos. Así, se han descrito un mayor número de infecciones en estos pacientes, así como una frecuencia elevada de gérmenes oportunistas (micobacterias principalmente, pero también *Cryptococcus*, *Pneumocystis jirovecii* o *Aspergillus* entre otros). Por otro lado, un gran número de pacientes al fallecer presentan una infección activa, que no siempre es la causa última de la defunción (en la serie de 1097 autopsias japonesa representaron el 48% y 14%, respectivamente). Aunque en los estudios más recientes de países occidentales pueden llegar a representar menos del 10% de las defunciones (especialmente en los países escandinavos), siguen presentando RME superiores a las de mortalidad vascular o tumoral, como se expuso en la introducción (RME ~4)^{434,535}

	% Infecciones	N (total)
Nossent (2007) ^{510*}	57,1%	52 (91)
Reveille (1990) ³⁹⁷	47,2%	42 (89)
Rosner (1982) ⁵²⁴	33,3%	74 (222)
Feng (2014) ⁴¹⁹	25,9%	43 (166)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	22,2%	114 (514)
Ward (1995) ^{388,389}	22,2%	32 (144)
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	21,1%	27 (128)
Jacobsen (1999) ³⁹³	20,5%	25 (122)
Ishigatsubo (1983) ⁵³⁶	13,9%	153 (1097)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	5,2%	121 (2314)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	5,1%	64 (1255)

Tabla 28. Mortalidad de causa infecciosa. *En el estudio de Nossent se incluyen varias causas de muerte por defunción si más de una participaron en el exitus.

El foco de la infección no siempre se reconoce o se describe en las causas de mortalidad, simplemente informando “sepsis” o “infecciosa” la causa de la muerte. Las infecciones respiratorias parecen ser la primera causa de muerte infecciosa, y en algunas series como la de Quadrelli se observa en una infección respiratoria en más de la mitad de las defunciones. Tras ello, les siguen las infecciones urinarias, por delante de las infecciones abdominales o meníngeas. En la extensa serie de autopsias japonesas (1958-1972) neumonías y micosis

representan un ~25% de las muertes infecciosas cada una, seguidas de TBC (~18%), sepsis (~14%) e infecciones intracraneales (~8%).^{536,537}

De los organismos oportunistas, destaca la *M. tuberculosis* que, en el pasado, llegó a representar ~15% de las defunciones de algunas series. De entre los hongos, cabe destacar el *Criptococcus*, causa de meningitis y cuadros sistémicos graves con una considerable mortalidad (causa de la muerte en 1,8% de la extensa serie de necropsias japonesa). Otras infecciones fúngicas invasoras por *Candida*, *Aspergillus* o mucorales han sido igualmente documentadas en múltiples publicaciones. Igualmente, las neumonías por *P. jirovecii* han sido descritas en diversas series –como la de Jacobsen *et al.* o Quadrelli *et al.*–, incrementándose las estrategias de vigilancia y prevención especialmente tras la llegada del Rituximab, pues se ha vinculado dicho fármaco con un aumento de susceptibilidad a dicho patógeno.^{393,536,537}

TBC	% Total	% Infecciosas	N (total)
Urowitz (1976) ³⁷²	18,1%	33,3%	2/11
Harvey (1954) ¹	13,2%	33,3%	5/38
Wadee (2007) ⁴²⁷	5,5%	16,6%	3/55
McCombs (1959) ³⁶¹	5%	-	2/40
Ishigatsubo (1983) ⁵³⁶	2,7%	17,6%	27/1097
Mok (2011) ⁴⁹⁰	1,8%	7,9%	9/514
Goldblatt (2009) ⁴³⁴	1,5%	5,9%	1/67
Dubois (1974) ⁵¹¹	1,2%	7,9%	3/249
Ward (1995) ^{388,389}	0,7%	3,1%	1/144
Hashimoto (2012) ³⁹⁶	0,7%	3,4%	1/151

Tabla 29. Se presentan el porcentaje sobre el total de muertes (en la primera columna) y sobre el total de muertes de causa infecciosa (segunda columna)

Actividad lúpica

La actividad lúpica descontrolada sigue siendo, incluso hoy en día, una causa frecuente de muerte en los pacientes con LES, representando en torno a una de cada cuatro defunciones entre los afectos. Además, es más frecuente en los primeros años de enfermedad, con lo que suele producirse en personas más jóvenes que las fallecidas por las causas vasculares.

Cuando se produce una defunción por actividad por LES, puede ser difícil establecer la causa de muerte y, por lo general, la enfermedad afecta a más de un órgano vital de forma grave. Además, la concurrencia de otro factor ajeno a la propia enfermedad –como las infecciones– pueden ser otro de los factores que determinan la muerte del paciente. Por todo ello: a) múltiples estudios no pueden describir el tipo de afectación lúpica que determinó la muerte del paciente, recogiendo como “actividad no controlada” o “afectación multiorgánica” b) algunos estudios refieren múltiples causas de defunción (por ejemplo, el estudio de Nossent *et al.*), recogiendo la actividad LES y otro factor acompañante, por lo general una infección grave, c) en ocasiones no es evidente si la muerte se atribuye a una actividad no controlada o como consecuencia del daño establecido (ERCT por ejemplo) o, incluso, a los efectos adversos de la medicación usada para controlar la enfermedad –el 2,3% de los casos en la serie de Ishigatsubo *et al.*–.^{510,536}

Históricamente la más prominentes de las causas han sido la afectación renal y neurológica pero, igualmente, se ha observado una gran letalidad con la afectación cardíaca, la hemorragia alveolar y la neumonitis lúpica o ciertas afectaciones hematológicas entre otros.

LES	%	N (total)
Nossent (2007) ^{510*}	45,1%	41 (91)
Feng (2014) ⁴¹⁹	38,0%	63 (166)
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	34,4%	44 (128)
Ward (1995) ^{388,389}	34,0%	49 (144)
Rosner (1982) ⁵²⁴	30,6%	68 (222)
Jacobsen (1999) ^{393**}	28,7%	35 (122)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	23,1%	291 (1255)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	21,4%	110 (514)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	21,0%	486 (2314)
Dubois (1974) ⁵¹¹	14,9%	37 (249)

Tabla 30. Muertes por actividad lúpica. * Múltiples causas ** De ello el 13,1% por daño crónico (renal o pulmonar principalmente) y 15,6% por actividad descontrolada.

	Nefritis	NeuroLES	Cardíaca	Pulmonar	Hemat.	General	% LES
Massardo (1994) ⁴¹⁸	64,5%	35,5%	-	-	-	-	64,6%
Rosner (1982) ⁵²⁴	60,3%	22,1%	5,9%	8,8%	14,7%*	-	30,6%
Bellomio (2000) ⁴¹³	50%	14,3%	7,1%	28,6%	0	0	31,8%
Cervera (2003) ⁴⁹¹	33,3%	16,7%		16,7%	5,6%	27,8%	26,5%
Kon (2010) ^{512§}	80%	8%	0%	12%&	12%	0%	34,2%
Jacobsen (1999) ³⁹³	26,3%	36,8%	10,5%	-	10,5%	-	15,6%
Ward (1995) ^{388,389}	24,5%	22,4%	10,2%	10,2%	(1 PTT)	32,7%	34,0%

Tabla 31. Se presentan en porcentaje el número la afectación responsable de la muerte entre los pacientes que fallecieron a causa de la actividad LES. En la última columna se recoge el porcentaje de pacientes que fallecieron como consecuencia del LES* Cofactor necesario, participa en otras causas de muerte. § La suma no es 100%, muertes atribuidas a más de un órgano. & En este estudio no se consideraron las neumopatías intersticiales (2) dentro de la enfermedad LES y solo se contabilizaron hemorragias alveolares (3).

Neoplasia

A medida que ha ido mejorando el pronóstico de los pacientes con LES, la neoplasia ha ido incrementando su representación en las series de mortalidad de LES (en el trabajo original del patrón bimodal de Urowitz de 1976, ni se mencionaba dentro de la mortalidad tardía). En las series representa un ~10% de las defunciones aunque, como en el caso de las muertes vasculares, depende de lo prolongado del seguimiento y de la edad del paciente. Así, en la extensa serie de autopsias japonesa en pacientes dializados con LES, solo 9 de los 757 pacientes (1,2%) presentaban una neoplasia activa, pero hay que tener en cuenta que el 90,5% de los pacientes necropsiados eran menores de 50 años (si valoramos a los mayores de esta edad, el porcentaje aumenta al ~4%)⁵³⁸.

Según el amplio estudio internacional de Bernatsky et al. los pacientes presentan una incidencia de neoplasia un ~15%, mayor al de la población general, aunque si sólo se tuvieran en cuenta los tumores de órgano sólido esta cifra sería menor y no significativa. Es marcada la incidencia de neoplasias hematológicas, que se dan ~3 veces más que en la población general y que supuso un ~17% de los tumores descritos en la serie. Similar aumento de riesgo se observa en los carcinomas de vulva, aunque su peso es mucho menor (1% de las neoplasias descritas),

seguido de lejos por neoplasias de tiroides y pulmón, que no llegaron a doblar el riesgo de la población general. El aumento de la incidencia fue particularmente alto en menores de 40 años y durante los primeros 4 años de evolución³¹⁵.

Sin embargo, el exceso de incidencia, no se ha acompañado de un aumento de mortalidad significativo en las series de forma global aunque, como se expuso anteriormente, los pacientes con LES presentan un riesgo de muerte de ~3,5 veces mayor a la población general. Esto se debe a que el incremento de RME no sólo depende de la incidencia, sino de la letalidad de los diferentes tipos de neoplasias (alta en el caso de linfomas no Hodgkin, Mieloma o Leucemia Mieloide Aguda por ejemplo)^{369,371,435}

	% Neoplasia	N (total)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	12,0%	278 (2314)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	11,9%	61 (514)
Tarr (2007) ⁵³⁹	10,9%	18 (164)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	9,1%	114 (1255)
Jacobsen (1999) ³⁹³	7,4%	9 (122)
Abu-Shakra (1995) ³⁹²	6,5%	8 (124)
Ward (1995) ^{388,389}	5,6%	8 (144)
Dubois (1974) ⁵¹¹	3,6%	9 (249)
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	3,1%	4 (128)
Rosner (1982) ⁵²⁴	0	0 (222)

Tabla 32. Mortalidad por neoplasia en pacientes con LES.

Cardíaco

Cardiopatía isquémica. Con diferencia la primera causa de mortalidad de origen cardíaco (se expuso bajo el epígrafe de Vascular).

Miocardopatía lúpica y endocarditis de Libman-Sacks: Es una forma de afectación grave, si bien menos frecuente que la renal o la neurológica. La miocarditis lúpica puede dar lugar a una disfunción ventricular permanente y derivar en fenómenos arritmogénicos, por lo que es una posible causa de muerte súbita -algunas series de necropsias la describen afectación miocárdica en el 40% de los casos-. Por otro lado, la afectación valvular de Libman-Sacks, que se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, puede producir la muerte por insuficiencia valvular o por embolismo tras la liberación de una verruga. Como se señaló previamente, en algunas series representa el 5-10% de las defunciones por LES, pero globalmente representa un pequeño porcentaje (si bien, de pacientes por lo general jóvenes)⁵⁴⁰.

Taponamiento cardíaco. Aunque la afectación pericárdica es frecuente en los pacientes con LES, el taponamiento es una manifestación infrecuente; su incidencia aumenta en las series con pacientes más graves: 0,7% de los pacientes de la cohorte GLADEL, ~2% de los brotes graves en la cohorte de Buján et al. y el 5% de los ingresos en UCI de Hsu *et al.*. Es una causa de muerte infrecuente en el LES, descrita en series de occidentales como la de Ward et al. – una de 144 defunciones- así como en otras partes del mundo como Irán -dos de 18 defunciones- o Brasil - un caso en 58-^{389,399,417,464,541,542}.

Endocarditis infecciosa. Desde las descripciones de necropsias de Klemperer en la que el 15% de las defunciones se debía a una endocarditis infecciosa, su importancia se ha reducido

con el tiempo. En los pacientes con LES, además de los factores antes descritos, también favorecen estas infecciones: la preexistencia de lesiones valvulares de Libman-Sacks -se ha llegado a proponer el uso profiláctico de antibióticos en la intervención dentales de todo paciente con LES- y la frecuente canalización de accesos venosos con fines diagnóstico-terapéuticos.^{354,355,389,511,543}

	% Endocarditis infecciosa	N (total)
Klemperer (1941) ³⁵⁵	15%	3 (20)
Harvey (1954) ¹	2,6%	1 (38)
Nossent (2007) ⁵¹⁰	2,3%	2 (91)
Jacobsen (1999) ³⁹³	0,8%	1 (122)
Dubois (1974) ⁵¹¹	0,8%	2 (249)
Ward (1995) ^{388,389}	0,7%	1 (144)

Tabla 33. Mortalidad por endocarditis infecciosa descrita en algunas series.

Cardiopatía asociada a los antipalúdicos. Una causa rara afectación cardiaca en estos pacientes es la derivada del uso de antipalúdicos, que puede dar lugar a situaciones potencialmente letales como bloqueos de alto grado. No obstante, no se ha descrito ninguna defunción por su causa en las series revisadas para este trabajo.

Pulmonar

Neumonía. Representa una de las primeras causas -si no la primera- de muerte por patología pulmonar en los pacientes con LES, aunque su letalidad sea menor a la de otras formas de afectación como la HTAP o la hemorragia alveolar.

Es el foco infeccioso más frecuentemente descrito en las series de mortalidad de LES y, según la serie, puede representar de uno a dos tercios de las muertes infecciosas. Los agentes patógenos implicados no suelen describirse, y cuando lo hacen además de bacterias (con una mayor frecuencia de bacilos gram negativos y atípicas), destaca *M. tuberculosis*, por encima de otros oportunistas como *P. jirovecii*. En menor medida *Aspergillus* y ciertos herpesvirus también están representados. Globalmente se ha estimado una RME de 3-3,5 para neumonía en pacientes con LES⁵⁴⁴.

	% Total	% Infecciones	N (total)
Nossent (2007) ^{510**}	20,9%	36,0%	19 (91)
Wadee (2007) ⁴²⁷	16,4%	50,0%	9 (55)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	15,8%	71,1%	81 (514)
Jacobsen (1999) ³⁹³	10,7%	52,0%	13 (122)
Dubois (1974) ⁵¹¹	10,8%	71,1%	27 (249)
Goldblatt (2009) ⁴³⁴	9,0%	35,3%	6 (67)
Cervera (2003) ⁴⁹¹	8,8%	40,0%	6 (68)
Ward (1995) ^{388,389}	7,6%	34,3%	11 (144)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	3,8%	72,7%	88 (2314)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	≥0,7%*	≥29,7%*	19 (1255)*

Tabla 34. Se presentan los porcentajes sobre el total de muertes (en la primera columna) y sobre el total de muertes de causa infecciosa (segunda columna). Se contabilizan las tuberculosis en este grupo, salvo aquellos en los estudios que se han basado en la clasificación CIE-9, en los que no ha sido posible extraer los datos. De 2.736 pacientes seguidos (29%) no se dispone información sobre la causa de muerte a este nivel de información. No se facilita el número de defunciones que hay en dicho grupo así que se ha calculado el porcentaje sobre el total, aunque por tanto es esperable que esté subestimado ** Múltiples causas de muerte

Afectación intersticial. La neumonitis lúpica es una manifestación infrecuente -entre el 1-5% de los casos-, pero se asocia con una elevada mortalidad del 40-50%, y una alta tasa de secuelas en los supervivientes. La enfermedad intersticial crónica es probablemente algo más infrecuente, aparece en el 3% de los casos, por lo general en forma de neumopatía intersticial no específica y en menor medida de neumonía intersticial usual (aunque se han descrito múltiples histologías), siendo una causa de insuficiencia respiratoria crónica en estos pacientes junto con la HTAP. En las series suelen presentarse conjuntamente los datos de la afectación intersticial con los de hemorragia alveolar, y en conjunto representan el 10-15% de las muertes por actividad lúpica de varias series.⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁷

Hemorragia alveolar difusa. La hemorragia alveolar (~0,5-5%) es infrecuente y, en la mayoría de los casos, sucede en pacientes con NL (en el ~70-95% de varias series). Se asocia con una elevadísima mortalidad de hasta 50-60%, mayoritariamente por insuficiencia respiratoria, aunque también son frecuentes las derivadas de sobreinfecciones (que se ven favorecidas por el uso de inmunosupresores en altas dosis, la afectación renal y el uso de soporte ventilatorio).⁵⁴⁸⁻⁵⁵¹

Tromboembolismo pulmonar. La incidencia en de enfermedad tromboembólica está aumentada en el LES, especialmente durante las fases de actividad de la enfermedad, y se han descrito fenómenos trombóticos en el ~10% de los pacientes con LES, porcentaje que sube hasta el 30-40% en los casos en los que existe un síndrome antifosfolípido asociado. Son responsables del ~1-5%, de las defunciones en diversas series de pacientes con LES, si bien en las series extensas no se suele describir. Es posible que un porcentaje de las muertes clasificadas como súbitas, sean secundarias a embolismos pulmonares, pues aunque en la población general predominen claramente los eventos cardiacos, en los pacientes con SAF la prevalencia de la enfermedad embólica es muy superior al de la general (por ejemplo, en la serie de autopsias de Panchal et al. fue más frecuente la presencia de embolismos pulmonares con un 22% que de estenosis coronarias severas con un 4%)^{540,544,552,553}.

	% TEP	N (total)
Cervera (2003) ⁴⁹¹	5,9%	4 (68)
Nossent (2007) ⁵¹⁰	4,4%	4 (91)
Rosner (1982) ⁵²⁴	4,1%	9 (222)
Dubois (1974) ⁵¹¹	1,6%	4 (249)
Ward (1995) ^{388,389}	1,3%	2 (144)
Mok (2013) ⁴¹⁶	0,4%	2 (514)
Jacobsen (1999) ³⁹³	0	0 (122)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	-	- (2314)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	-	- (1255)

Tabla 35. Mortalidad por tromboembolismo pulmonar en pacientes con LES.

Hipertensión Arterial Pulmonar. Si bien su prevalencia es baja (posiblemente menor al 1% si se confirma por cateterismo derecho), su efecto en la mortalidad es elevado: según un reciente metaanálisis la supervivencia a los 5 años del 68%. No obstante, en muchos de los casos reportados el diagnóstico se estableció sin confirmación por cateterismo derecho.^{554,555,556}

	% HTAP	N (total)
Gustafsson (2012) ⁴⁴¹	9,5%	4 (42)
Ruiz-Irastorza (2004) ⁵⁰¹	9,1%	2 (22)
Pistiner (1991) ²⁸⁸	8,3%	2 (24)
Merola (2014) ³⁸³	7,7%	2 (26)
Wadee (2007) ⁴²⁷	3,6%	2 (55)
Correia (1985) ⁵⁵⁷	3,4%	1 (29)
Mok (2005) ⁴²⁶	3,3%	1 (30)
Funauchi (2007) ⁵²⁷	2,9%	1 (35)
Moss (2002) ⁴³⁷	2,4%	1 (42)
Mok (2011) ⁴⁹⁰	1%	5 (514)

Tabla 36. Mortalidad por hipertensión arterial pulmonar en pacientes con LES.

Carcinoma de pulmón. Cómo en la población general, en los pacientes con LES es uno de los tumores sólidos más frecuentes como causa de muerte. Según la serie más extensa de neoplasias, en mi conocimiento el carcinoma supuso el ~15% de los tumores sólidos en pacientes con LES, con una incidencia 1,30 (1,04-1,60) y, con ello, mayor al de la población general. Se ha relacionado el riesgo a desarrollar carcinoma en estos pacientes con el hábito tabáquico, aunque es esperable que, al igual que en la población general, la inhalación de sílice también sea un factor de riesgo. Dada su alta letalidad, y su mayor incidencia, no es extraño que se haya documentado una RME mayor para carcinoma de pulmón de 2,3 (1,6-3,0)^{315,369,371,558}.

Pulmón encogido. Es una manifestación infrecuente (<1%), de fisiopatología no completamente dilucidada, y por lo general es de comportamiento benigno. Swaak *et al.* atribuyen una de las 14 muertes a esta manifestación tras evaluación necroscópica.^{400,544,559}

Toxicidad farmacológica. Aunque metotrexato y ciclofosfamida, pueden dar lugar a neumonitis y fibrosis pulmonar, no son causa de mortalidad frecuente⁵⁴⁴.

Sistema nervioso

Afectación lúpica del sistema nervioso central. La afectación neuropsiquiátrica es una manifestación frecuente en los pacientes con LES. En algunas series se describe en casi la mitad de los pacientes. Su descripción y elevada mortalidad es conocida desde las primeras descripciones de Kaposi o von Hebra, en la que hasta un ~20% de los pacientes fallecían tras desarrollar un cuadro de delirios, estupor y coma. Pese a que mejoró pronunciadamente su pronóstico tras la introducción de los esteroides es en series modernas recientes como las de Cervera o Jacobsen (ver epígrafe de actividad lúpica), junto con la NL, la causa más frecuente de muerte por actividad LES. Se describen tasas de mortalidad entre el ~5-20% de los pacientes que desarrollan afectación neurológica, particularmente en formas de síndromes confusionales y convulsiones. Además, la noxa directa que se produce sobre las diferentes estructuras neurológicas, predispone a otras causas de muerte como las infecciosas (aspiraciones, sepsis urinarias en vejiga neurógena p.ej.) o traumáticas.

Infecciones del SNC. Las infecciones del SNC, especialmente en forma de meningitis, son una causa importante de defunción en los pacientes con LES, si bien menos frecuente que otros focos. A los gérmenes habituales en la población general tales como *S. pneumoniae* o *N. meningitidis* –especialmente si hay déficits en el complemento-, se le suma la presencia de diversos gérmenes oportunistas. En el SNC, destaca infección criptocócica (en algunas series

como la de Hung et al. es más frecuente que las meningitis bacterianas) y se reportan múltiples casos: dos en las series de Ward o Dubois, uno en las de Harvey o Feng entre otros. También se documentan otros oportunistas como *Listeria*, mucorales o *Nocardia*^{1,389,429,511,560-564}.

	% Total	% Infecciones	N (total)
Jacobsen (1999) ³⁹³	2,5%	12%	3 (122)
Ward (1995) ^{388,389}	2,1%	9,4%	3 (144)
Wadee (2007) ⁴²⁷	1,8%	5,6%	1 (55)
Dubois (1974) ⁵¹¹	0,8%	5,3%	2 (249)
Goldblatt (2009) ⁴³⁴	0	0	0 (67)
Cervera (2003) ⁴⁹¹	0	0	0 (68)

Tabla 37. Mortalidad por infecciones del sistema nervioso central en pacientes con LES.

Renal

Nefritis lúpica y Enfermedad Renal Crónica. La nefritis lúpica representa en la mayoría de las series la primera causa de muerte derivada de la actividad lúpica, seguida por la afectación neurológica. Su impacto sobre la supervivencia es conocido desde mediados del siglo XX, cuando a pesar de la introducción de los esteroides, el diagnóstico de NL era prácticamente sinónimo de muerte. Con la introducción de inmunosupresores, la mejora del tratamiento médico de la enfermedad renal crónica y las técnicas de depuración renal, el pronóstico ha mejorado enormemente. No obstante, siguen presentando supervivencias a medio plazo menores que el resto de pacientes, y es un factor de mal pronóstico, especialmente si la biopsia renal demuestra formas proliferativas (remito al apartado de “Actividad lúpica”). En múltiples series no se diferencian aquellas muertes derivadas de una actividad no controlada de las derivadas de las secuelas, en forma de enfermedad renal crónica terminal. No obstante, en las series de Jacobsen y Mok se observa un ~10% de muertes derivados de la fracaso renal (mientras que sólo el ~4% de los pacientes de la serie de Jacobsen fallecieron por NL activa)^{490,495,565}.

Complicaciones biopsia renal. Es una causa poco frecuente, aunque es una técnica con una tasa de complicaciones no despreciable. En el estudio multicéntrico japonés de Yamamoto (con más de 15.000 pacientes con diversas patologías), la tasa de complicaciones mayores de esta técnica se situó en 2,1% y un 0,5% precisó hemoderivados. En el estadounidense de Korbet, estas cifras ascendieron a 6,6% y 5,3%, respectivamente. En el estudio prospectivo español de Pendón-Ruiz de Mier, ésta se situó en 3,7% en ambos casos. Los primeros dos estudios comunican mortalidades de 0,06-0,09% (una muerte por cada ~1.100-1.650 pacientes). No obstante, algunos estudios como el de Yamamoto o el de Stratta han sugerido que los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen un riesgo de complicaciones hemorrágicas 2-3,5 veces mayor. En las series de LES es una causa de muerte rara vez descrita, pero documentada al menos en la serie de Ward con 2 casos en 144 defunciones (entre 1969-1991) y en la tunecina de Jaoulli con 2 de las 11 muertes (1996-2006)^{389,566-570}.

Digestiva

Hemorragia digestiva y úlcera péptica. La hemorragia digestiva aparece en repetidas series como causa de muerte del ~1-3% de los casos (ver tabla). Las presento junto con la patología péptica pues los estudios de HDA -en población general-, revelan que el ~80-90% de los casos la HDA es secundaria a enfermedad péptica o esofagitis (un ~5-20% secundaria a hipertensión portal, y <5% por una neoplasia). En los pacientes con LES pueden concurrir ciertos

factores que favorezcan la enfermedad ulcerosa: uso de AINEs o esteroides, trombopenia, uso de anticoagulantes y, en ocasiones, la propia expresión de la enfermedad en el aparato digestivo (en forma de hepatopatía crónica con hipertensión portal, vasculitis gastrointestinal o isquemia mesentérica). En el estudio EuroLupus se documentó en el ~5% de los pacientes. Según el estudio de Bjornadal et al., en los pacientes con LES se observa una RME de 4,24 en pacientes con LES para la patología péptica.^{571,572,509}

HDA	% HDA	N (total)
Gustafsson (2012) ⁴⁴¹	7,1%	3/42
Correia (1985) ⁵⁵⁷	6,9%	2/29
Funauchi (2007) ⁵²⁷	5,7%	2/35
Kon (2010) ⁵¹²	5,5%	4/73
Dubois (1974) ⁵¹¹	3,6%	9/249*
Cervera (2003) ⁴⁹¹	2,9%	2/68
Rosner (1982) ⁵²⁴	2,3%	5/222
Estes (1971) ⁵³⁴	1,8%	1/55
Tuffanelli (1964) ⁵⁷³	1,5%	2/135
Ward (1995) ^{388,389}	1,4%	2/144
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	0,7%	17/2314

Tabla 38. Muertes por hemorragia digestiva en pacientes con LES. *Se han contabilizado en esos nueve casos, dos pacientes que se describen como úlceras pépticas perforadas.

Pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis en adultos con LES se sitúa en torno al ~1% (del ~3% en los pediátricos). Sin embargo, se asocia estrechamente con el síndrome de activación macrófaga (SAM), concurriendo en ~45-55% de los casos, lo cual implica una alta mortalidad, del ~20-25%. Independientemente del desarrollo o no de SAM se considera que tiene una mortalidad mayor a los casos de pancreatitis en población general. Cuando se describe no suele superar el ~2-3% de las defunciones.^{314,540}

Pancreatitis	% Total	N (total)
Pamuk (2016) ²⁵	5,9%	1 (17)
Faurschou (2010) ³⁷³	2,7%	1 (37)
McCombs (1959) ³⁶¹	2,6%	1 (38)
Moss (2002) ⁴³⁷	2,4%	1 (41)
Estes (1971) ⁵³⁴	1,9%	1 (55)
Kasitanon (2002) ⁴²⁴	1,9%	1 (52)
Goldblatt (2009) ⁴³⁴	1,5%	1 (67)

Tabla 39. Muertes por pancreatitis en pacientes con LES.

Vasculitis intestinal. No es una manifestación muy frecuente y múltiples series sitúan su incidencia por debajo del 1-0,5%. No obstante, ésta aumenta muy significativamente en los pacientes con abdomen agudo: estudios de los 80 señalaban a la vasculitis intestinal como responsable del ~80% de las laparotomías exploradoras en dichos pacientes, con una mortalidad del ~53%. La posterior serie de Medina et al. si bien reducía el hallazgo de la vasculitis al ~37% de las laparotomías, mantenía similares cifras de mortalidad (~47%).^{396,399,543,574,575}

Vasculitis	% Total	N (total)
Pistiner (1991) ²⁸⁸	8%	2 (26)
Doria (2006) ³⁹⁵	5,9%	1 (17)

Paton (1996) ⁴²³	4,8%	1 (21)
Estes (1971) ⁵³⁴	3,6%	2 (55)
Hashimoto (2012) ³⁹⁶	2%	3 (151)
Rosner (1982) ⁵²⁴	0,9%	2 (222)
Medina (1997) ^{575*}	64,3%*	9 (14)*

Tabla 40. Mortalidad entre pacientes con vasculitis intestinal. * Serie de pacientes con LES valorados por abdomen agudo.

Isquemia mesentérica. En la serie de Medina et al. la isquemia mesentérica supuso 3,9% de los 51 pacientes con LES y abdomen agudo, muriendo ambos pacientes. No se conoce bien su prevalencia en la enfermedad y puede verse favorecida por varios factores, como son la vasculitis mesentérica, la presencia de anticuerpos antifosfolípido o la de factores de riesgo cardiovascular clásicos. Apenas descrita en las series de mortalidad, y posiblemente clasificada como vasculitis mesentérica.^{501,540}

Isquemia mesentérica	% Total	N (total)
Taylor (1986) ⁴³⁰	11,1%	1 (9)
Telles (2013) ⁵⁰⁰	7,7%	1 (13)
Ruiz-Irastorza (2004) ⁵⁰¹	4,5%	1 (22)
Halberg (1987) ⁴⁰⁷	2,6%	1 (39)
Medina (1997) ^{575*}	14,3%*	2 (14)*

Tabla 41. Mortalidad por isquemia mesentérica entre pacientes con LES. * Serie de pacientes con LES valorados por abdomen agudo.

Hepatopatía. El desarrollo de hepatopatía en estos pacientes puede responder a múltiples causas: toxicidad hepática de ciertos fármacos como el metotrexato, hepatitis autoinmune crónica o infección por virus hepatotropos –en el pasado por transfusión de hemoderivados o hemodiálisis-. A pesar de ello, diversos estudios muestran prevalencias de hepatopatías víricas iguales o inferiores a los de la población general. Un amplio estudio Taiwanés situaba la prevalencia de cirrosis en el ~12% de los pacientes entre 18-50 años y ~22% en los mayores de 50 años. No obstante, estas cifras parecen muy superiores a las descritas y debe tenerse en cuenta que en la población general taiwanesa existe una elevada prevalencia de VHB como de VHC –y presentan una tasa de mortalidad por cirrosis que duplica a la española-. En la serie de Matsumoto *et al.* con 1.468 autopsias en pacientes japoneses con LES: 2,4% presentaban una hepatopatía crónica, 1,1% cirrosis hepática y un 0,3% un fallo hepático fulminante. Varios estudios sitúan a las enfermedades hepáticas como causantes de la muerte en el 1-3% de los casos (en forma de cirrosis avanzada, síndrome hepatorrrenal o fallo hepático fulminante) y en el extenso estudio de Bjornadal el 1,6% de las defunciones se atribuyeron a una hepatopatía crónica, lo que determinó una RME 7,7 (IC95 5,5-10,6). Es posible, no obstante, que algunas muertes derivadas de la hepatopatía se hayan clasificado como hemorragia digestiva alta (como indicamos en la población general un 5-20% de las mismas son secundarias a patología hepática)^{295,576-578}.

Hepatopatía	% Total	N (total)
Guleria (1986) ⁴³³	8,3%	1 (12)
Ruiz-Irastorza (2004) ⁵⁰¹	4,5%	1 (22)
Merola (2014) ³⁸³	3,8%	1 (26)
Correia (1985) ⁵⁵⁷	3,4%	1 (29)
Tuffanelli (1964) ⁵⁷³	3%	4 (135)
Kon (2010) ⁵¹²	2,7%	2 (73)
Gustafsson (2012) ⁴⁴¹	2,4%	1 (42)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	1,6%	38 (2314)
Bartels (2014) ³⁸⁵	1,4%	1 (70)
Rosner (1982) ⁵²⁴	0,5%	1 (222)

Tabla 42. Mortalidad por enfermedad hepática entre pacientes con LES.

Neoplasia digestiva. Aunque es una causa frecuentemente descrita en las series, su incidencia no parece estar aumentada (RIE 0,99 si agrupamos los datos de Bernatsky et al. para hígado, páncreas, estómago y colorrectal). Tampoco se ha descrito una RME mayor para neoplasias digestivas³¹⁵.

Hematológica

Trombocitopenia. Las formas graves pueden llegar a ser difícilmente tratables. Parece relacionarse con la existencia de AAF. Algunos estudios sugieren que podría ser un factor de mal pronóstico. En diversas series (como las de Estes, Harvey o Swaak), se describe como una causa de muerte al ser responsable de diversas hemorragias externas e internas^{1,400,534}.

Anemia hemolítica autoinmune. La anemia hemolítica autoinmune (AHA, es preciso diferenciarla de la microangiopática), es algo menos frecuente en las series que la trombocitopenia. No obstante se puede observar en el ~10% de los casos, y puede dar lugar a formas graves y refractarias al tratamiento. Su presencia se ha asociado en algunos estudios con la presencia de AAF, el daño acumulado y un mayor riesgo de muerte (HR ~2-2,5 y una supervivencia a 5 años del 79%). En algunas series se señala a la AHA como responsable última de la muerte de algunos pacientes, como en la de Dubois con cuatro pacientes (~2%)^{394,491,498,511,579}.

Síndrome antifosfolípido. Está presente en el ~60% de los casos de microangiopatía trombótica, y es el responsable directo en el ~25% de los pacientes según Espinosa *et al.* En las series, el SAF catastrófico cuando se reporta representa un pequeño porcentaje (el 2,2% de las muertes observadas en la serie de Nossent). No obstante, la mayoría de las defunciones atribuibles al SAF son derivadas de formas no catastróficas, secundarias a trombosis venosas y arteriales, mucho más comunes, por lo que remito al epígrafe de vascular^{510,542,580}.

Purpura trombótica trombocitopénica. La PTT no es una manifestación frecuente en el LES, a pesar de en el LES se observan niveles de actividad de ADAMTS13 moderadamente reducidos (superiores, no obstante, a los observados en la PTT). Una revisión en 2003 había identificado 56 casos descritos, en los que lo mayoritariamente el LES precedía a la PTT. Sin embargo, en la serie de Oklahoma de 57 pacientes con PTT, 8 presentaron LES (14% del total). En las series de Hamasaki y Espinosa la mortalidad de la PTT en los pacientes con LES fue superior

a la esperada ~30% (frente al ~9% de formas no asociadas). Además, cuando la PTT aparecía tras el diagnóstico de LES, parecía implicar una mortalidad mayor que si lo precedía. Otros estudios apuntan a una mortalidad superior incluso al 60%. A pesar de su baja incidencia, por su elevada letalidad, aparece en diferentes series (como PTT o “PTT-like”), aunque es posible que algunos casos descritos como PTT fueran en realidad SAF catastróficos o casos de coagulación intravascular diseminada (o a la inversa), especialmente en el pasado, en ausencia de las determinaciones de ADAMTS13. La información sobre el síndrome hemolítico urémico en las series es muy escasa, y es posible que haya sido clasificada como PTT.^{396,580-585}.

PTT	%	N (total)
Pistiner (1991) ²⁸⁸	8%	2 (26)
Paton (1996) ⁴²³	4,8%	1 (21)
Austin (1986) ³⁶⁷	4,3%	1 (23)
Rosner (1982) ^{524*}	2,7%	6 (222)
Moss (2002) ⁴³⁷	2,4%	1 (41)
Ward (1995) ^{388,389}	0,7%	1 (144)

Tabla 43. Mortalidad por púrpura trombótica trombocitopénica entre pacientes con LES. *Descrita como PTT-like.

Neoplasias hematológicas. Son las neoplasias más sobrerrepresentadas en las series de mortalidad, llegando en algunas de ellas a representar el 25% de las muertes por neoplasia. Los datos apuntan a que son en torno a 3 veces más frecuentes en los pacientes con LES. Particularmente los linfomas no Hodgkin (RIE ~4,5 en la serie de Berntasky et al. y ~3,5 en la de Tarr et al.) y las leucemias (RIE ~1,75). Como se expuso previamente, los síndromes linfoproliferativos y la autoinmunidad parecen compartir ciertas vías comunes, y la continua activación de los linfocitos en el LES y su alta tasa de mutación somática son un medio propicio para la aparición de estas neoplasias, a lo que se suma el uso de fármacos con potencial mutágeno. La mortalidad por neoplasia hematológica se ha descrito entre ~2-6 veces la población general en base a 24 (0,6%) defunciones en 3.569 defunciones de dos grandes series y con los datos actuales se la meta-RME de ambas series se situaría ~3,5⁵³⁹.

Neoplasias hematológicas	%Muertes totales	% Neoplasias	N (total)
Nossent (2007) ^{510*}	5,5%	62,5%	5 (91)
Moss (2002) ⁴³⁷	4,9%	25%	2 (41)
Jacobsen (1999) ³⁹³	1,6%	22,2%	2 (122)
Cervera (2003) ⁴⁹¹	1,5%	25%	1 (68)
Ward (1995) ^{388,389}	1,4%	25%	2 (144)
Bernatsky (2006) ³⁷¹	≥1,2%*	≥13,1%*	15 (1255)*
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	0,4%	3,3%	9 (2314)
Rosner (1982) ⁵²⁴	0	0	0 (222)

Tabla 44. Se presentan el porcentaje sobre el total de muertes (en la primera columna) y sobre el total de muertes por neoplasia (segunda columna) * De 2.736 pacientes seguidos (829%) no se dispone información sobre la causa de muerte a este nivel de información. No se facilita el número de defunciones que hay en dicho grupo, así que se ha calculado el porcentaje sobre el total, aunque por ello es esperable que esté subestimado.

Genitourinarios y otros ginecológicos

Infecciones urinarias. Es posible que sea, con el respiratorio, el foco infeccioso más frecuente. No obstante, rara vez se describe como foco infeccioso en las series de mortalidad,

y es más que probable que un porcentaje elevado de las muertes por “sepsis” derivaran en su origen de infecciones urinarias⁵⁸⁶.

	% Total	% Infecciones	N (total)
Cervera (2003) ⁴⁹¹	5,8%	23,5%	4 (68)
Nossent (2007) ^{510**}	3,3%	6%	3 (91)
Bjornadal (2004) ³⁶⁹	0,5%	9,2%	11 (2314)

Tabla 45. Mortalidad por infecciones de origen urinario en pacientes con LES.

Neoplasias genitourinarias. Según la serie de Bernatsky et al., representó el ~15% de las neoplasias de órgano sólido. Globalmente presentaron una incidencia similar a la población, salvo en el caso de la neoplasia de vulva que superó en ~3,8 veces, por lo que los autores postularon que estaba relacionado con la infección y una peor eliminación viral, aunque cabe reseñar que el de cáncer de cérvix, que comparte mecanismos fisiopatogénicos con la vulva mediados por HPV, y más frecuente en la serie, presentaba una RIE no significativamente superior a 1 (concretamente 1,27, con un IC95 de 0,78-1,93). La vejiga tampoco demostró un riesgo aumentado, si bien no se pudo subanalizar según el uso previo de ciclofosfamida. Los datos actuales no sugieren un aumento de mortalidad.

Carcinoma de mama. Representó el ~21-34% de las neoplasias de órgano sólido en las series de Bernatsky et al. y Tarr et al., sin que se asociara con una incidencia superior a la población general. No hay datos para sostener una mayor mortalidad en estos pacientes por su causa^{315,539}.

Muertes externas

En este grupo se incluyen un amplio abanico de eventos que, a excepción del suicidio, sólo muy indirectamente podríamos poner en relación con la enfermedad (accidentes de tráfico, envenenamientos accidentales, homicidios...) y que dependen de las características del país donde se realice el estudio (España es uno de los países con la menor tasa de muerte por causa externa del Mundo).

Suicidio. En el LES existen múltiples factores que pueden incrementar el riesgo de suicidio: la afectación neuropsiquiátrica aguda, que puede llevar a conductas de riesgo, la toxicidad de ciertos fármacos como los esteroides en ciertas dosis, etc. Pero, principalmente, el impacto psicológico de la enfermedad crónica de comportamiento incierto, incluso en los casos en las que ésta no sea invalidante. Las series describen la ideación suicida en ~10-15% de los pacientes con LES y la tentativa de suicidio en torno a ~1-2%. Globalmente se ha atribuido un riesgo de suicidio en estos pacientes ~3-4 mayor al de la población, y por ello cabría esperar verlo descrito en series de países con alta tasa de suicidio, principalmente en países con bajo PIB, en aquellos de latitudes elevadas o en los que estigma de la invalidez es socialmente elevado, o en los que el suicidio es “culturalmente permisible” (p.ej. Corea del Sur y Japón). Aunque el número de defunciones totales suele ser bajo como para poder sacar conclusiones, varias series europeas (principalmente nórdicas, pero también una española), americanas y japoneses describen dos o más defunciones por suicidio, muy por encima de lo que cabría esperar en una muestra obtenida de la población general. Si bien, como decíamos, son cohortes pequeñas y no es posible extrapolar. En mi conocimiento, la única serie de casos de suicidios en LES, procede de Japón con la descripción de siete casos. Supone un riesgo cada vez más tenido

en cuenta en los ensayos clínicos con fármacos biológicos que en muchos casos incluyen escalas para valorar el riesgo durante su utilización, tales como la *Columbia Suicide Severity Rating Scale*^{336,393,443,489,503,509,527,587-593}.

Suicidios	% Total	N (total)
Elfving (2014) ⁴⁴³	13,3%	2 (23)
Ruiz-Irastorza (2004) ⁵⁰¹	9,1%	2 (22)
Funauchi (2007) ⁵²⁷	8,6%	3 (35)
Swaak (1989) ⁴⁰⁰	7,1%	1 (14)
Soffer (1955) ³⁵⁹	5,9%	1 (17)
Gustafsson (2012) ⁴⁴¹	4,8%	2 (42)
Chambers (2009) ⁵⁰³	4,5%	2 (44)
Wallace (1981) ⁴⁸⁹	3,1%	4 (128)
Kon (2010) ⁵¹²	2,7%	2 (73)
Halberg (1987) ⁴⁰⁷	2,6%	1 (39)
Kellum (1964) ³⁵⁷	2,3%	2 (86)
Jacobsen (1999) ³⁹³	1,6%	2 (122)
Cervera (2009) ⁴⁹¹	1,5%	1 (68)
Dubois (1974) ⁵¹¹	1,2%	3 (249)
Rosner (1982) ⁵²⁴	0,5%	1 (222)

Tabla 46. Mortalidad por suicidio entre pacientes con LES.

Se presentan como anexo algunas de las series utilizadas que aportaban información de supervivencia y/o causa de mortalidad, ordenadas de forma alfabética para su rápida consulta.

HIPÓTESIS

Por lo expuesto en la introducción, las hipótesis son:

- La mortalidad en los pacientes españoles con LES es superior a la de la población general.
- Las diferentes características clínicas y demográficas pueden determinar diferentes riesgos de mortalidad.
- Las causas de muerte en el LES son diferentes a las de la población general.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son:

- Describir la mortalidad en los pacientes con LES en una cohorte española con un largo seguimiento.
- Conocer y analizar las características clínicas y demográficos de los pacientes con LES de la cohorte.
- Estudiar las causas de muerte de los pacientes con LES.
- Conocer el exceso de mortalidad de los pacientes con LES frente a la población general.
- Estudiar el posible impacto de diferentes características demográficas, clínicas o analíticas en la mortalidad de dichos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito de estudio

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Virgen del Rocío en Estudio Clínico, un hospital de tercer nivel del sur de España con más de 1.200 camas. Los pacientes procedían de la planta o de las consultas externas de la Unidad de Colagenosis, una unidad específica de enfermedades autoinmunes perteneciente al Servicio de Medicina. En ella los pacientes fueron seguidos de forma regular y ajustado a las circunstancias clínicas que presentaban, y se incluían en registro las características clínicas y analíticas principales.

Tipo de estudio

Estudio observacional retrospectivo con pacientes diagnosticados de LES. Todos los pacientes cumplían al menos 4 de los 11 criterios clasificatorio del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997 y fueron seguidos durante el intervalo de 1981 a 2015. Se han recogido datos demográficos, clínicos, analíticos y del curso del paciente en base a la historia clínica y el registro hospitalario. Se excluyeron los pacientes de los que se carecía de datos demográficos y clínicos básicos.

VARIABLES RECOGIDAS

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Fecha de diagnóstico
- Fecha de último contacto
- Antecedente familiar
- Exposición previa a la sílice
- Provincia, municipio y cuadrícula de mortalidad correspondiente del mapa de mortalidad andaluz
- Pertenencia al área básica de salud.

VARIABLES CLÍNICAS:

- Forma de inicio
- Afectación mucocutánea: eritema malar, fotosensibilidad, úlceras mucosas, livedo reticularis, fenómeno de Raynaud, lupus discoide crónico, vasculitis cutánea, úlceras cutáneas, alopecia inflamatoria, púrpura, eritema nodoso, angioedema, eritema exudativo multiforme
- Afectación musculoesquelética: artritis, Jaccoud y miopatía
- Afectación ocular
- Afectación renal: nefritis lúpica, histología (si realizada) y ERCT
- Pulmonar: pleuritis, neumonitis, fibrosis pulmonar, hemorragia alveolar, *pulmón encogido* y HTAP
- Cardíaca: pericarditis, cardiopatía isquémica, miocarditis, valculopatía, bloqueo A-V
- Neurológico: neuropatía, ictus isquémico, convulsiones, psicosis, SCO, meningitis, Ictus hemorrágico, mielitis transversa y trombosis de los senos venosos.
- Sjögren

- SAF
- Comorbilidades

VARIABLES ANALÍTICAS:

- Leucopenia y linfopenia
- Anemia y anemia hemolítica
- Trombocitopenia
- Hipergammaglobulinemia
- Factor reumatoide
- AntiDNA
- AntiSSA/SSB
- Anti-Sm
- Anti-Ribosomal-P
- Anti-RNP
- Anti-Histonas
- Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y B2GPI

VARIABLES DE RESULTADO

- Estado vital en el último contacto
- Pérdida de seguimiento
- Causa de muerte
- Fuente de la causa de muerte

Al no disponer de variables socioeconómicas propias de los pacientes, de forma exploratoria se le ha asignado la renta media disponible correspondiente al municipio de residencia, disponible en la Agencia Tributaria del Gobierno de España en su *Posicionamiento de los municipios mayores de 1.000 habitantes por renta bruta media* de 2014. En los municipios <1.000 habitantes y en los que existían dudas sobre la dirección postal se asignó la media de Andalucía. En el caso del municipio de Sevilla se subanalizaron usando los datos de renta neta por hogar para las áreas submunicipales (SCD) de los diversos distritos.^{594,595}

Además, para los pacientes andaluces, se recogió la razón de mortalidad estandarizada general y cardiovascular para la cuadrícula (1 km) de su dirección postal, tal y como se recoge en el Mapa de Mortalidad por cuadrículas elaborado por el Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía para los años 2002-2013.⁵⁹⁶

Manejo de las pérdidas de seguimiento

En los pacientes perdidos del seguimiento, además de realizar un análisis de las características que puedan ser diferentes a las del resto de la cohorte, se ha hecho un esfuerzo para minimizar su impacto sobre el análisis de mortalidad y causa de muerte. Para ello, se ha intentado establecer el estado vital del paciente usando el Índice Nacional de Defunciones. Además, se han cruzado los resultados con los facilitados por el Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía que, además de constatar el estado vital, facilitaron las causas de muerte recogida en el certificado de defunción, en aquellos que fallecieron en esta comunidad autónoma.

A pesar de lo anterior, se ha realizado un análisis de sensibilidad usando el peor escenario posible, en el que todos los pacientes perdidos del seguimiento, hubieran fallecido tras el último contacto.

Análisis estadístico

Para el análisis se ha recurrido los paquetes informáticos SPSS v20.0 y R. Igualmente se ha hecho uso de software libre PAMPCOM para el cálculo de RME y de Microsoft Excel para algunas representaciones gráficas. Se ha considerado significativa una $p < 0,05$. Para la representación gráfica de mapas se ha usado el paquete QGIS 2.18 y Joinpoint 4.4 para series temporales.

Análisis descriptivo

Se han usado número absoluto y porcentaje para los valores dicotómicos. Los valores cuantitativos se expresan mediante media y desviación típica. En aquellas ocasiones en las que por dispersión de los datos o por no comportarse como una distribución normal, se ha reflejado la mediana con los cuartiles primero y tercero (Q1-Q3).

Análisis comparativo

Para la diferencia de proporciones se ha usado la técnica de Chi-Cuadrado, usando la corrección de Yates, en los casos de tamaños muestrales pequeños ($N < 20$) o con valores esperados menores a 5, al ser ésta más conservadora. En las tablas 2x2, en las que el número esperado en una casilla fue menor de 5, se ha optado por el estadístico de Fisher. Ninguna tabla de contingencia valoró muestras relacionadas por lo que no se ha recurrido a estos métodos. Las diferencias entre grupos se cuantificaron mediante el cálculo de su riesgo relativo (RR), expresados junto con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Para la diferencia de medias se ha usado la T de Student, una vez se ha comprobado que las muestras se distribuían según una distribución normal –usando para ello el test de Saphiro-Wilk- de muestras independientes, según las diferentes variables analizadas. En los casos en los que no se cumplía la premisa de que la muestra siguiera una distribución normal se compararon las distribuciones mediante la técnica no paramétrica de U de Mann-Whitney.

Para el análisis de serie temporales se ha usado un método agnóstico para sugerir posibles puntos de cambio y tendencias, mediante el paquete estadístico JoinPoint v4.4, usando un método de selección bayesiano, y no el test de permutaciones dado el pequeño tamaño de la muestra y su mayor sensibilidad, tal y como sugieren Martínez-Beneito *et al*⁵⁹⁷.

Análisis de supervivencia

La supervivencia global se ha analizado mediante curvas Kaplan-Meier. Se han comparado las diferencias en supervivencia entre los grupos mediante el test de log-Rank.

Razones estandarizadas

Para determinar el exceso de muertes en esta población de pacientes se calculó la razón de mortalidad (RME). Para realizar dicho cálculo, se estimó el número de muertes esperadas multiplicando las personas-año de la cohorte (ajustada por edad, sexo y año) por las tasas de mortalidad de Andalucía, que fueron facilitadas por el Instituto Nacional de Estadística para el intervalo 1981-2014, al no estar disponible en el momento de la realización de los cálculos el

año 2015. Posteriormente se dividió el número de defunciones observadas entre las esperadas, obteniendo así la RME con un intervalo de confianza del 95%. En el caso del análisis las RME por tipos específicos de patología, se codificaron las causas de la muerte en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª ed. (CIE-9) y 10ª ed. (CIE-10), tal y como se documentan en el INE. No obstante, para facilitar la comprensión, tanto en la cohorte en estudio como en las tablas poblacionales, se han agrupado las infecciones presentes en otras categorías del CIE-9 y CIE-10 diferentes al Capítulo “Enfermedades Infecciosas y parasitarias” (CIE-9 1-139 y sus equivalentes en el CIE-10). Se han añadido las principales secciones de “Infecciones del Aparato Respiratorio” (CIE-9 475, 480-487), “Infecciones Renales y Urinarias” (CIE-9 590), “Meningitis Bacteriana” (CIE-9 320-321) y “Endocarditis aguda y subaguda” (CIE-9 421). No se han incluido las infecciones perinatales por no ser de interés en la población de estudio ni otras categorías CIE por su escaso número (CIE 390-392, 420, 540-542, 566, 567.0-567.2, 569.5 y 576.1), ya que en el intervalo 1981-1998 supusieron menos del 1,4% de las muertes de causa infecciosa si tenemos en cuenta el conjunto.

De forma exploratoria se estimó la razón de incidencia estandarizada para neoplasias y cardiopatía isquémica. Para las neoplasias se ajustó por edad y sexo, utilizando como referencia las estimaciones de incidencia para España de la *International Agency for Research on Cancer* y para la incidencia de cardiopatía isquémica los datos del estudio IBERICA.^{598,599}

Años de vida potencialmente perdidos (AVPP)

Se han calculado los AVPP mediante la diferencia entre una edad predeterminada y la edad de la muerte. Se han usado varios escenarios como diferentes puntos de corte de edad, con vistas a poder compararlos con otros estudios tales como el de Lerang *et al.* Las edades utilizadas para el cálculo de AVPP han sido a) 60 años b) 80 años y c) la esperanza de vida en el momento de la muerte ajustado a la edad y año de la defunción, usando para ello las tablas actuariales del INE del intervalo en estudio³⁸².

Análisis multivariado

Para aquellas variables que se comportaban como un factor pronóstico en el análisis univariante (incluyéndose aquellos con una $p < 0,1$) se realizó un análisis multivariante con una regresión de Cox paso a paso hacia atrás, con objeto de determinar aquellos posibles factores de riesgo de mortalidad independientes.

Aspectos éticos

El estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

RESULTADOS

Descriptivos

Se siguieron 807 pacientes, lo que implicó 14.618 personas año. La edad de inicio fue de 29,5 años (Q1-Q3 21,5-41,0 años), y la mediana de seguimiento fue de 17,4 años (Q1-Q3 10,6-25,2 años). De ellos 95 pacientes eran hombres (11,8%), por lo que la relación fue mujer:hombre fue ~7,5:1. Hasta 125 pacientes (15,5%) debutaron antes de los 18 años, mientras que 100 (12,4%) lo hicieron después de los 50 años. La proporción mujer:hombre no mostró diferencias estadísticamente significativas, a pesar de lo cual entre los 25-54 años esta fue de 9,6:1 frente a 4,4:1 observada en mayores de 55 años.

Proporción según edad de inicio

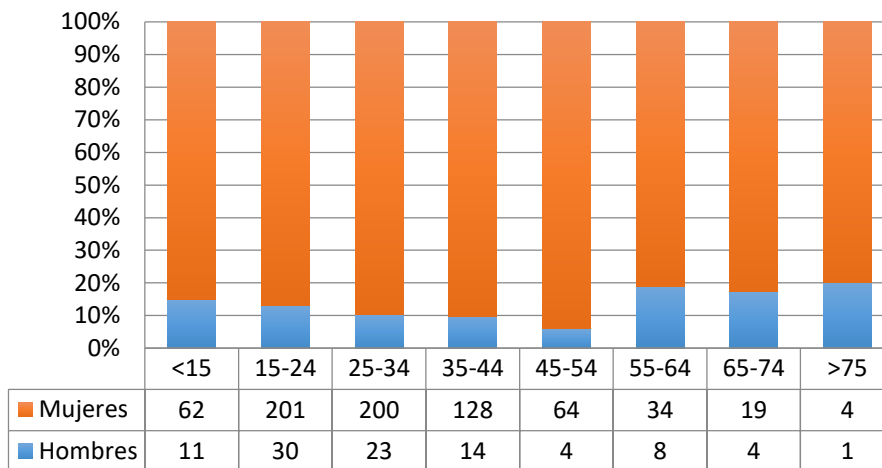


Ilustración 10. Proporción de pacientes según la edad de inicio de la enfermedad

Del total de casos, 610 (75,6%) provienen de la provincia de Sevilla, seguida de Huelva (8,5%), Cádiz (5,2%) y Badajoz (3%). En 42 casos (5,2%) el último lugar de residencia conocido estaba fuera de Andalucía. En 23 casos (~2,9%) no se disponía de la dirección postal, bien por ser insuficiente o bien por modificaciones en el callejero que no he podido poner en relación con el actual. En la Ilustración 11 se desglosan por provincias, comarcas y municipios el lugar de procedencia de los casos, así como las diferencias de procedencia según la década de origen.

De los 157 municipios de los que procedían los pacientes, 63 de ellos aportaron un único paciente. Tomando como referencia los datos del padrón de 2010, la población asistida es principalmente urbana: el 81,2% (recurriendo a la más simple de sus definiciones, de acuerdo al tamaño del núcleo poblacional según el INE). Un 16,7% serán municipios intermedios (2.000-10.000) y un 2,2% municipios rurales. Sólo un 7,3% vive en poblaciones de menos de 5.000 habitantes. Son cifras éstas similares a las de la provincia de Sevilla, y superiores a las de Huelva, por ejemplo (ver Tabla 47). Referido a su ubicación, la distancia entre el núcleo urbano de residencia y Sevilla fue menor a 100 km en ~80% de los casos y superó el 90% si se consideran distancias menores a 150 km.

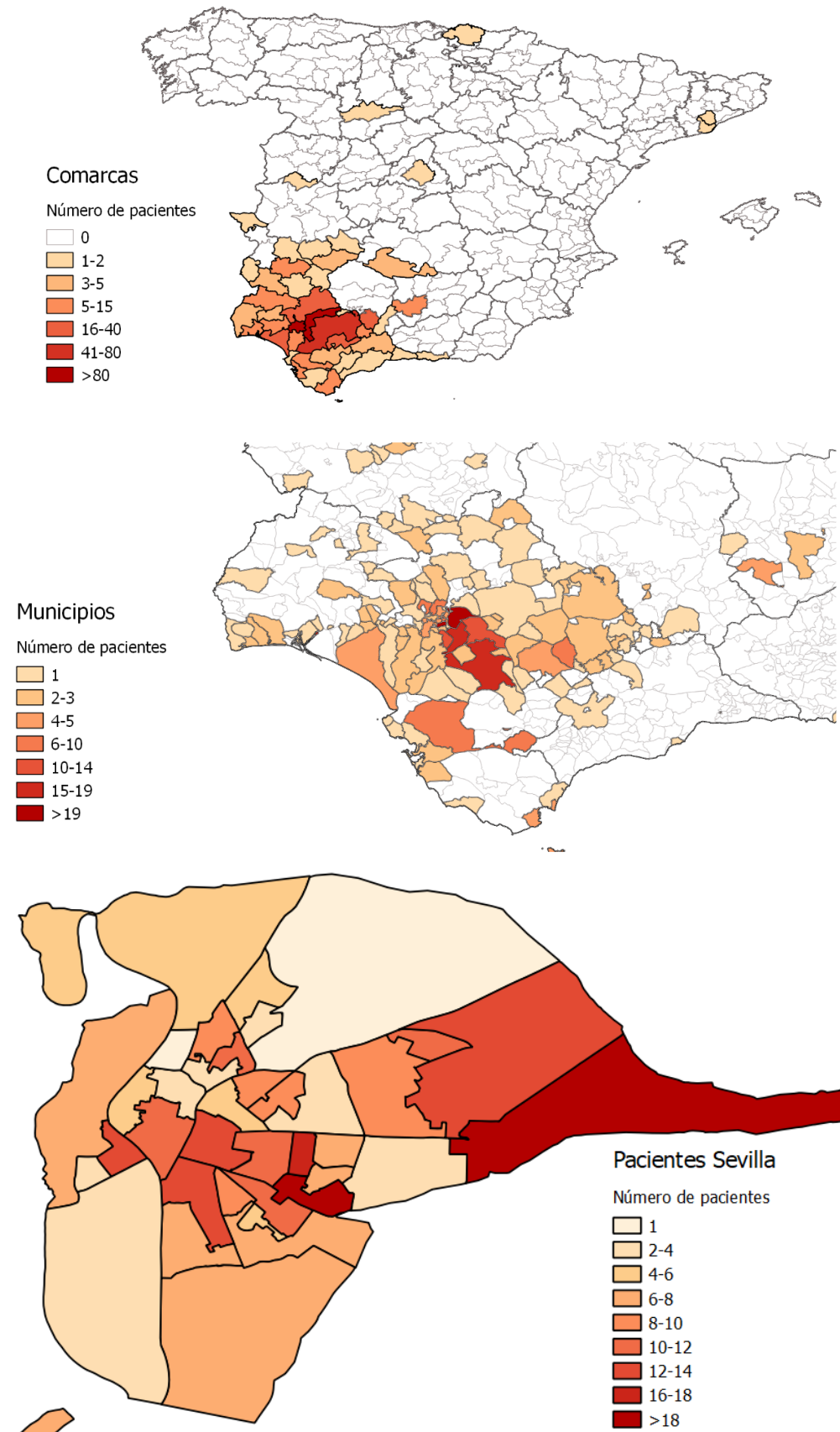


Ilustración 11. Procedencia de los pacientes por comarcas, municipios y SCD.

Tamaño población (hab.)	Porcentaje	Mujeres	Edad inicio (Q1-Q3)	LIT	LIP
<2000 hab.	2,2%	100%	31 (19,5-42,5)	11,8%	17,6%
2.000-10.000 hab.	16,7%	84,7%	27 (22-41)	9,9%	16%
10.000-30.000 hab.	19,3%	87,5%	29 (20-39)	11,9%	19,9%
30.000-100.000 hab.	12%	87,2%	28 (19,8-35,3)	6,4%	20,2%
> 100.000 hab.	49,9%	90,6%	30 (22-42)	13,3%	16,1%

Tabla 47. Origen de los pacientes por tamaño del municipio. No se observaron diferencias

Los pacientes pertenecientes al área básica de salud presentaron una edad de inicio superior ($p=0,002$), con una mediana de 31,6 años (Q1-Q3 22,2-42,4 años) frente a los 28,2 años (Q1-Q3 20,6-39 años) de otras áreas. La proporción de hombres, afectación renal y necesidad de usar bolos de ciclofosfamida fue menor en los pacientes del área de salud. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

En 2008 vivían 187 mujeres y 23 hombres con LES del área básica de salud a nuestro centro, lo que en base a los pacientes atendidos en la unidad se traduce en una prevalencia en esta área de al menos 41,9 por 100.000 (IC95% 36,2 a 47,5) globalmente, y de 72,6 por 100.000 (CI95% 62,2 a 83,0) en las mujeres. Téngase siempre presente que es necesariamente un dato subestimado, al no contabilizar pacientes seguidos exclusivamente en otros servicios o en la sanidad privada (ver Tabla 50).

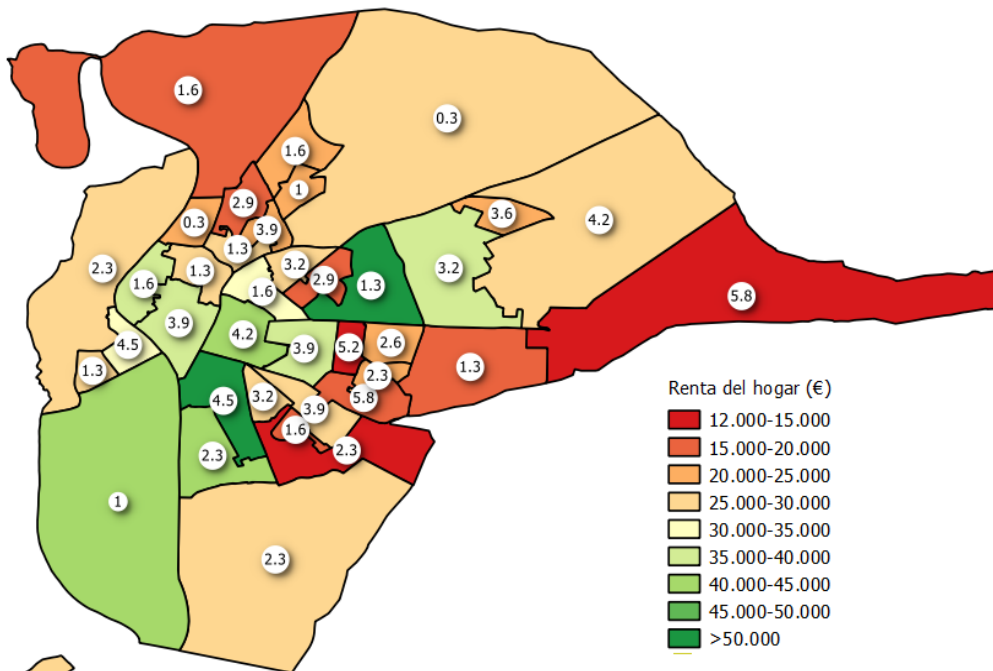


Ilustración 12. Renta del hogar en euros para 2015 según los SCD usados por el INE. En el círculo porcentaje de pacientes que aportan con respecto al global de la ciudad de Sevilla.

Desde el punto de vista económico, la procedencia de los pacientes fue muy heterogénea.- Así, en la ciudad de Sevilla el 12,9% procedieron de áreas con una renta por hogar neta menor a 15.000€ frente a un 13,3% que procedieron de hogares con rentas netas superiores a los 40.000 euros (ver Ilustración 12). En el municipio de Sevilla la renta neta por hogar, según el SCD de procedencia, fue de una mediana de 27.233 € (Q1-Q3 18.486-35.802 €). En el resto de municipios, en ausencia del valor agregado, la renta media disponible municipal

fue de 16.330€ (Q1-Q3 14.440€-19.104€). No se observaron diferencias en la renta entre sexos o edad de inicio.

Cuando se valora la RME del lugar de residencia, se observa que el 49% de los pacientes proceden de áreas con una mortalidad superior a la andaluza. En el caso de la RME cardiovascular, hasta el 68,7% de la población procedía de áreas con una mortalidad superior a la media andaluza (Tabla 48).

RME por lugar de residencia	RME global	RME cardiovascular
Baja	5 (0,7%)	5 (0,7%)
Moderadamente baja	177 (24,1%)	87 (11,9%)
Similar a la media	193 (26,3%)	130 (17,7%)
Moderadamente alta	316 (43%)	439 (59,8%)
Alta	44 (6%)	73 (9,9%)

Tabla 48. Se expresa la RME ajustado al sexo en una cuadrícula de 1x1 km en la que se halla la última dirección postal completa conocida en aquellos residentes en Andalucía.

Si se analizan de forma específica a los pacientes procedentes de Sevilla, se observa que la proporción de pacientes de áreas con elevada RME es algo menor (39,9%), aunque proceden de cuadrículas con un marcado exceso de mortalidad cardiovascular (78,7%), como se muestra en la Tabla 49. Con respecto a las rentas, existe una correlación entre la renta media por hogar y la RME global (-0,57; $p < 0,001$) y RME cardiovascular (-0,62; $p < 0,001$).

RME por lugar de residencia	RME global	RME cardiovascular	Renta*
Baja	2 (0,6%)	0 (0%)	50025€
Moderadamente baja	110 (34,8%)	42 (13,5%)	34577€
Similar a la media	73 (23,1%)	24 (7,7%)	24568€
Moderadamente alta	110 (34,8%)	229 (73,9%)	22282€
Alta	16 (5,1%)	15 (4,8%)	18554€

Tabla 49. Se expresa la RME ajustado al sexo en una cuadrícula de 1x1 km en la que se halla la última dirección postal completa conocida en aquellos residentes en municipio de Sevilla (N=311). *Se expresa la renta neta por hogar para el municipio de Sevilla según grupo de RME global.

<i>Edad</i>	<i>Mujeres</i>			<i>Hombres</i>			<i>Global</i>		
	Casos	Población	Tasa x100.000 (IC95%)	Casos	Población	Tasa x100.000 (IC95%)	Casos	Población	Tasa x100.000 (IC95%)
15-29	23	40.146	57,3 (33,9-80,7)	5	32.781	15,3 (1,9-28,6)	28	72.927	38,4 (24,2-52,6)
30-44	61	51.215	119,1 (89,2-149,0)	9	46.749	19,3 (6,7-31,8)	70	97.964	71,5 (54,7-88,2)
45-59	54	73.246	73,7 (54,1-93,4)	4	71.060	5,6 (0,1-11,1)	58	144.306	40,2 (29,9-50,5)
60-75	39	51.929	75,1 (51,5-98,7)	1	51.012	2,0 (-1,9-5,8)	40	102.941	38,9 (26,8-50,9)
75+	10	41.044	24,4 (9,3-39,5)	4	42.224	9,5 (0,2-18,8)	14	83.268	16,8 (8,0-25,6)
Total	187	257.580	72,6 (62,2-83,0)	23	243.826	13,3 (5,6-13,3)	210	501.406	41,9 (36,2-47,5)

Tabla 50. Prevalencia en el área básica sanitaria en base a aquellos pacientes seguidos en la Unidad de Colagenosis durante el año 2008. Se ha excluido a la población pediátrica por seguirse en su totalidad en los servicios de pediatría y no contar con ningún caso. Se presentan las tasas en casos por 100.000 (índice de confianza al 95%).

Características clínicas

Forma de inicio

Los síntomas iniciales fueron variables, siendo el más frecuente la afectación articular (51,5%) seguido de las manifestaciones cutáneas (45%), síntomas generales (29%) o las hematológicas (11,3%), coexistiendo varios de estos síntomas en casi la mitad de los pacientes.

En las mujeres, un inicio con afectación cutánea o articular fue significativamente más frecuente que en los hombres con RR 1,69 (IC95 1,13-2,53) y 1,96 (IC95 1,32-2,91) respectivamente. Por el contrario, fue menos frecuente el inicio renal, con un RR 0,46 (IC95 0,27-0,78). El inicio con síntomas neurológicos, tendió a ser más frecuente en los hombres, si bien no alcanzó la significación (Ilustración 13).

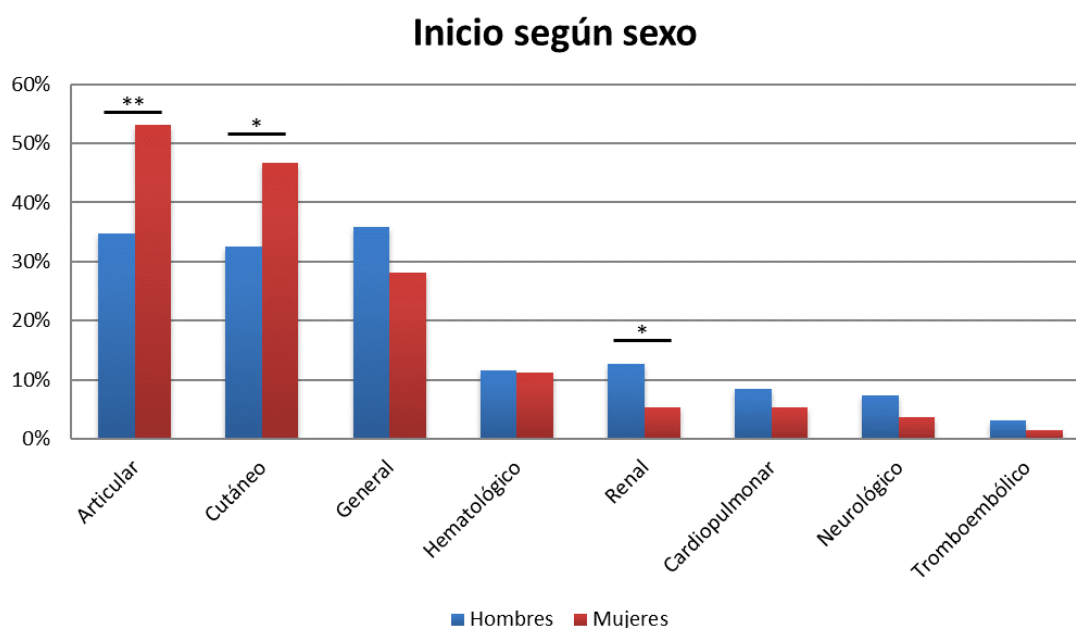


Ilustración 13. Forma de inicio según el sexo. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Según la edad de inicio, se observaron diferencias significativas en los inicios hematológicos, síntomas generales y cardiopulmonares, siendo todos ellos más frecuentes en las edades extremas de la vida (Ilustración 14 y Tabla 56). Aunque el inicio cutáneo, articular y renal parecen más frecuentes en edades tempranas, las diferencias entre los tres grupos no fueron estadísticamente significativas. Cuando se comparan de forma apareada, los pacientes con LOL presentaron un inicio articular menos habitual que el resto de la cohorte (RR 0,94; 0,89-0,92).

Inicio según grupo de edad

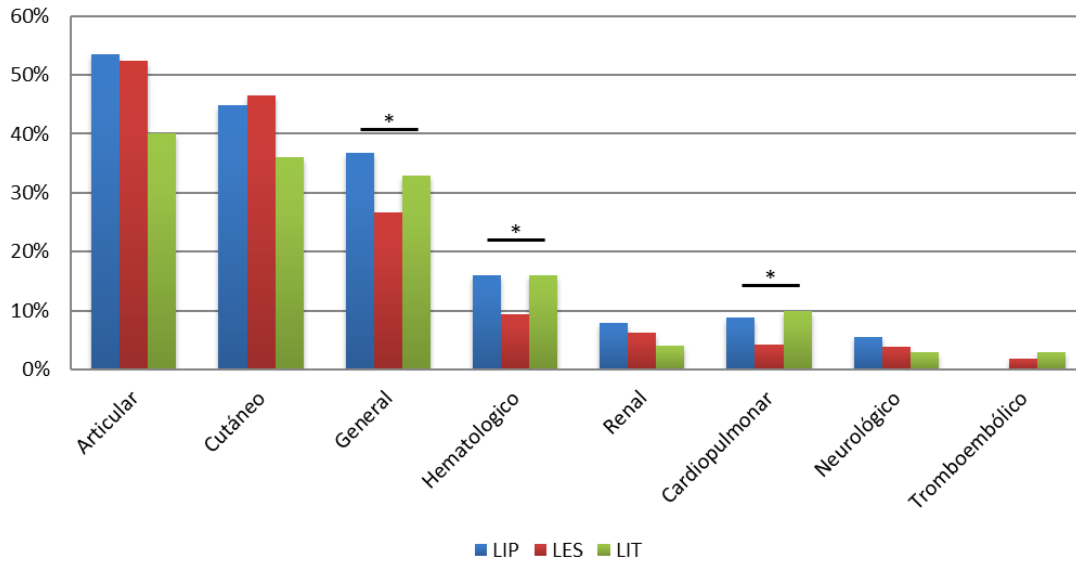


Ilustración 14. Forma de inicio según la edad. LIP: Lupus de inicio pediátrico. LES: 18-50 años. LIT: Lupus de inicio tardío. * $p < 0,05$

Manifestaciones clínicas y analíticas

La afectación cutánea estuvo presente en el 87,2% de los pacientes, siendo la forma más frecuente el eritema malar (63,1%), seguido de lejos por el lupus discoide crónico (22,1%) y subagudo (11%), mientras que la púrpura, el eritema nodoso o la paniculitis lúpica fueron manifestaciones infrecuentes (<5%, ver Tabla 57). En el 44,6% de los casos existía historia de fotosensibilidad y en un 6,8% se objetivó alopecia inflamatoria. Como manifestaciones de afectación vascular en la piel se observaron *livedo reticularis* y fenómeno de Raynaud en casi un tercio de los pacientes, mientras que la vasculitis cutánea se dio en aproximadamente un sexto de los mismos. Las úlceras mucosas fueron un hallazgo habitual (en un 40,1% de los casos).

La afectación articular estuvo presente en el 86,1% de los pacientes, constituyendo con las manifestaciones cutáneas las manifestaciones más frecuentes. La miopatía, la artropatía de Jaccoud y la artritis erosiva se produjeron en menos del 10% de los casos (Tabla 57).

La afectación renal se produjo en 305 pacientes (37,8%), de los que se disponía de estudio histológico en 119 (39%). Un 19% de los pacientes evolucionó a enfermedad renal crónica terminal con necesidad de alguna terapia renal sustitutiva (ver adelante en apartado de tratamientos), que fue más frecuente entre los pacientes con biopsia renal ($p < 0,001$), disponiéndose de biopsia del 67,2% de los pacientes con ERCT. Los restantes presentaron en su última determinación una creatininemia de 0,79 mg/dl (0,64-0,79), y sólo 19 (6,2%) superaron los 1,5 mg/dl (Tabla 51).

La afectación cardíaca y pulmonar se dio en, aproximadamente, un tercio de los casos (34,4% y 30,9% respectivamente), a expensas principalmente de la pleuritis (22,2%) y pericarditis (19,9%). Las manifestaciones pulmonares graves fueron infrecuentes y, a excepción de la neumonitis, no superaron el 5% de los casos. Con respecto a la afectación cardíaca, superaron ese umbral la cardiopatía isquémica y la miocarditis, pero no así la clásica afectación endocárdica.

	N(%)	ERCT
<i>Sin biopsia</i>	186 (61%)	10,2%
<i>Con biopsia</i>	119 (39%)	32,8%
<i>Tipo II</i>	16 (14%)	6,2%
<i>Tipo III</i>	16 (14%)	43,8%
<i>Tipo IV</i>	70 (61%)	38,6%
<i>Tipo V</i>	11 (10%)	9,1%

Tabla 51. Se presentan los principales grupos histológicos. Se han simplificado contándose una única vez en caso de rebiopsia, en caso de coexistir más de un tipo histológico con las NL tipo IV, solo se ha recogido esta última, y no se muestran otros hallazgos diferentes a NL. Los porcentajes de los tipos histológicos se refieren sobre el total de NL con biopsia.

La afectación neurológica fue frecuente, si bien más diversa, siendo la manifestación más la afectación del sistema nervioso periférico (incluyendo polineuropatía, mononeuritis, etc.). La psicosis y las convulsiones –propias de los criterios clasificatorios- estuvieron presentes en el 15,1% de los casos, y su concurrencia fue muy poco frecuente. El ictus isquémico –al igual que la cardiopatía isquémica- se documentó en más del 5% de los pacientes, y fue mucho más frecuente que el hemorrágico o la trombosis de los senos venosos. El previamente conocido como SCO estuvo presente en casi el 7% de los casos.

Como fenómenos autoinmunes asociados se evidenció un síndrome de Sjögren en 256 pacientes (31,7%) y se diagnosticó de SAF a 132 pacientes (16,4%).

Con respecto a los hallazgos analíticos más frecuentes la linfopenia la anemia y la hipocomplementemia se dieron en más de la mitad de los casos. Manifestaciones más graves como la anemia hemolítica se dio en el 9,4% de los casos, mientras que la trombopenia afectó a un 25,5% de los pacientes.

De los marcadores inmunológicos, los anticuerpos anti-DNA fueron los más frecuentes (Tabla 58), encontrándose en el 55% de los casos, seguido de la presencia de los AAF en el 50,6% de los casos (de ellos los aCL fueron los más frecuentes). Los anticuerpos anti-Ro fueron positivos en un tercio de los pacientes, mientras que los anti-La o los anti-RNP en aproximadamente un quinto de la cohorte. Por su parte, los anticuerpos anti-Sm solo se observaron en un 10,3%. No obstante, la positividad de los marcadores inmunológicos ha aumentado a lo largo del tiempo (Tabla 52 e Ilustración 15), posiblemente con la mejora de las técnicas diagnósticas. Así el estudio de series temporales revela un incremento ($\approx 5\%$ anual, sin puntos de cambios relevantes) en todos los anticuerpos, a excepción de los antiDNA y los AAF que se muestran estables durante el tiempo.

	1980-90	1990-00	2000-10	APC (IC95)	2010	p
<i>antiDNA</i>	58,9%	51,9%	53,3%	-0,1% (-0,6-0,4)	56,3%	0,7
<i>antiSm</i>	5,7%	9,8%	17,4%	6,4% (5,2-7,6)	30,8%	<0,001
<i>antiRo</i>	28,7%	36,8%	39%	1,3% (0,6-2,1)	44,8%	0,001
<i>antiLa</i>	13,5%	21,8%	25,6%	3,1% (2,2-4,1)	35,6%	<0,001
<i>antiRibosomal-P</i>	0,8%	2,1%	7,7%	5,5% (2,6-8,4%)	10,8%	<0,001
<i>antiRNP</i>	16%	20,7%	23,1%	1,8% (0,1-3,4)	31,8%	0,034

Tabla 52. Evolución de marcadores inmunológicos, porcentaje de cambio anual estimado por análisis de series temporales, porcentaje de positividad en 2010 según la estimación de la serie temporal

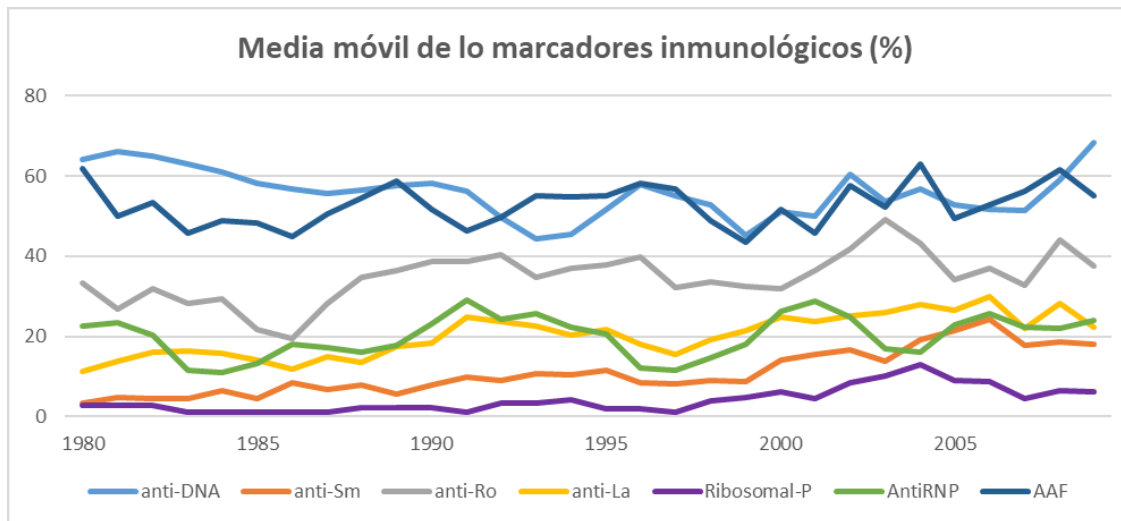


Ilustración 15. Media móvil (n=3) de los marcadores inmunológicos durante el seguimiento

Según sexo y edad de inicio

Las mujeres presentaron más frecuentemente las diversas formas de afectación mucocutánea, (entre ellas eritema malar y fotosensibilidad), fenómeno de Raynaud y la presencia de un síndrome de Sjögren asociado (Ilustración 16 y Tabla 53 y Tabla 56).

Manifestaciones clínicas por sexo

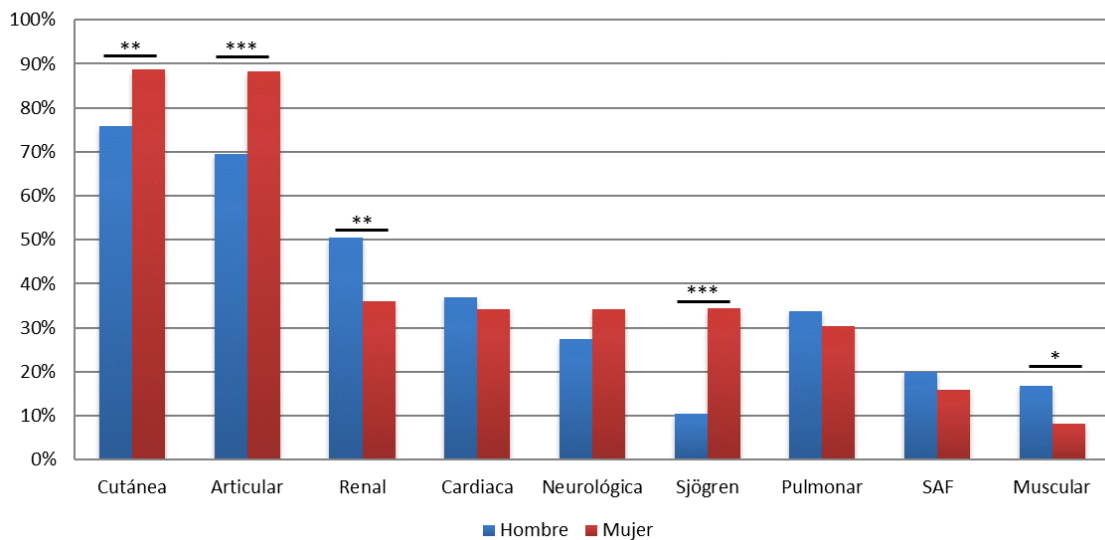


Ilustración 16. Principales manifestaciones clínicas en porcentajes según sexos

Por el contrario, en el hombre la nefritis lúpica y la trombopenia, entre otras, fueron significativamente más frecuentes, lo que lleva a que la relación mujer:hombre fuera entre los afectados por NL de ~5,5:1 frente al ~9,5:1 de los que no presentaron NL. Otras manifestaciones graves como la hemorragia alveolar y la cardiopatía isquémica también fueron más frecuentes entre los hombres (Tabla 53).

Mujeres		Hombres	
Manifestación	RR (IC95)	Manifestación	RR (IC95)
Cutánea	1,17 (1,04-1,32)	Renal	1,40 (1,12-1,75)
Eritema malar	1,61 (1,26-2,06)	Trombopenia	1,43 (1,05-1,94)
Fotosensibilidad	1,79 (1,27-2,53)	Afectación muscular	2,03 (1,22-3,38)
Úlceras mucosas	1,60 (1,13-2,26)	Hemorragia alveolar	3,46 (1,35-8,89)
Lupus subagudo	2,84 (1,06-7,55)	Cardiopatía isquémica	2,25 (1,22-4,13)
Sjögren	3,28 (1,81-5,95)		
<i>Livedo reticularis</i>	2,27 (1,41-3,65)		
Fenómeno de Raynaud	1,55 (1,01-2,39)		
Anticuerpo antiRo	1,56 (1,06-2,31)		

Tabla 53. Se presentan las manifestaciones que mostraban significación o tendían a la misma

Con respecto a la edad de inicio se observaron diferencias entre los grupos en la frecuencia de manifestaciones. Así, en los de inicio pediátrico la frecuencia de manifestaciones graves del LES fue significativamente mayor, como en el caso de la nefritis lúpica, las convulsiones, el síndrome cerebral orgánico o la trombocitopenia. En los LIT, los cuadros fueron menos floridos tanto clínica como inmunológicamente, mientras que la patología vascular se hizo más manifiesta (Ilustración 17, Tabla 54 y Tabla 57)

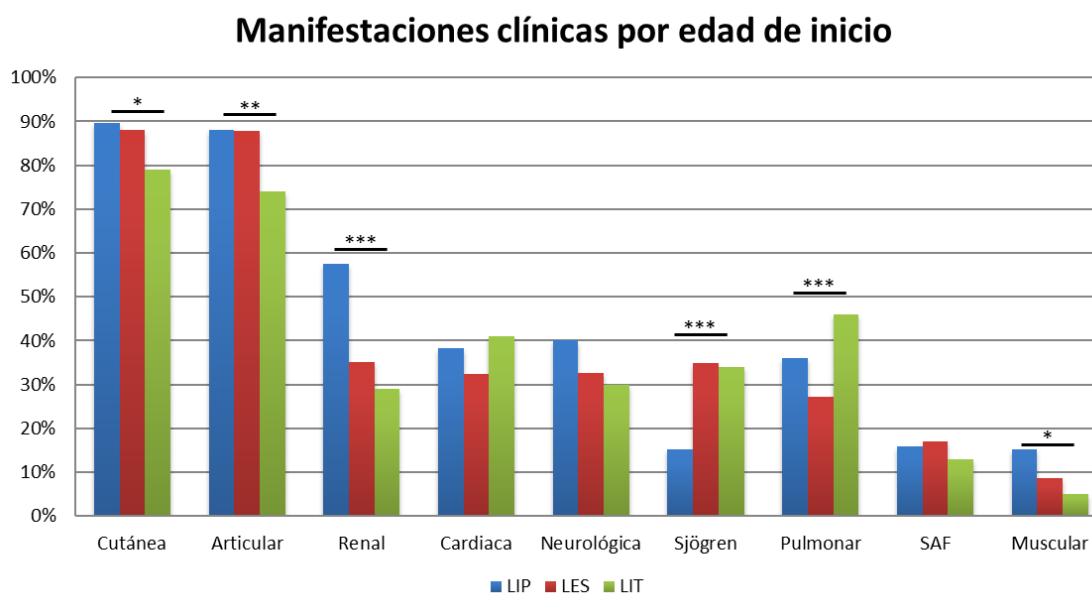


Ilustración 17. Manifestaciones clínicas según grupo de edad de inicio. * $p < 0,5$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

La biopsia renal no se realizó por protocolo y, por lo general, se obtuvo en pacientes más jóvenes con una mediana de 24 años (Q1-Q3 16,4-33) frente a los 26,8 años (Q1-Q3 19,7-38,9) de aquellos con NL no biopsiada, diferencia que fue significativa ($p=0,009$). Esto implica que el 50% de los pacientes con LIP y NL tenían un estudio histológico (frente al 38,2% de edades medias y 17,2% de los LOL).

LIP		LIT	
Manifestación	RR (IC95)	Manifestación	RR (IC95)
Renal	1,69 (1,40-2,02)	Articular	0,84 (0,75-0,95)
Trombopenia	1,57 (1,20-2,05)	Cutánea	0,89 (0,81-0,99)
Muscular	1,85 (1,14-3,00)	Malar	0,57 (0,44-0,74)
Lupus discoide	0,54 (0,33-0,87)	Fotosensibilidad	0,69 (0,51-0,93)
Convulsiones	3,12 (1,96-4,96)	Úlceras mucosas	0,57 (0,40-0,81)
SCO	2,00 (1,14-3,49)	Subagudo	0,42 (0,18-1,01)
AntiDNA	1,31 (1,14-1,51)	Pleuritis	1,42 (1,02-1,98)
AntiRo	0,74 (0,54-1,02)	Cardiopatía isquémica	4,07 (2,41-6,88)
AntiLa	0,42 (0,23-0,75)	Ictus isquémico	2,40 (1,45-4,00)
Hipocomplementemia	1,26 (1,14-1,38)	AntiRo	0,60 (0,41-0,89)
AAF	1,27 (1,08-1,49)	Hipocomplementemia	0,72 (0,59-0,87)
		Anti-Histonas	0,33 (0,12-0,88)

Tabla 54. Se presentan las manifestaciones que mostraban significación o tendían a la misma según la edad de inicio

Tratamiento

De los inmunosupresores, el más usado fue la ciclofosfamida seguido muy de cerca del metotrexato, ambos usados en más de un tercio de la cohorte (Tabla 59). En el 39,6% de los casos con CF también se usó MMF, 32% azatioprina y en el 25,3% con RTX. A la inversa un ≈80% de los pacientes que recibieron RTX o MMF también recibieron CF, cayendo esta proporción al 55% en el caso de la AZA. Globalmente la azatioprina y el micofenolato se han usado en aproximadamente una quinta parte los pacientes.

El análisis de series temporales -usando como referencia el año del inicio del LES- muestra un ascenso en el uso de MMF y RTX, mientras que el uso de ciclosporina, inmunoglobulina y azatioprina han mostrado un descenso (Tabla 55). Los antipalúdicos mostraron un marcado ascenso hasta mediados de 1990 (APC 4,3%; IC95 2,6 a 6,1), convirtiéndose en el inmunomodulador más usado en los pacientes diagnosticados los últimos años, por encima de los esteroides.

	1980-90	1990-00	2000-10	APC (IC95)	2010	p
<i>Corticoides</i>	77,9%	84,6%	85,1%	0,3% (-0,1 a 0,7)	86,2%	0,10
<i>Antipalúdicos</i>	58,2%	82,8%	86,2%	<1993: 4,3% >1993: 0,6%	90,0%	<0,001 0,18
<i>Metotrexato</i>	25,8%	39,6%	43,6%	2,2% (0,9 a 3,6)	49,8%	0,002
<i>Ciclofosfamida</i>	30,9%	43,2%	40,0%	1,1% (0,1 a 2,1)	45,5%	0,04
<i>Azatioprina</i>	25,4%	22,5%	19%	-1,6% (-0,9 a -4,2)	17,8%	<0,001
<i>Micofenolato</i>	8,2%	19,3%	33,3%	6,0% (4,5 a 7,6)	44,0%	<0,001
<i>Iglv</i>	12,3%	18,9%	8,7%	<1992: 5,8% >1992: -6,3%	7,1%	0,12 0,022
<i>Rituximab</i>	4,9%	12,6%	20%	5,6% (3,3 a 8,1)	28,8%	<0,001
<i>Ciclosporina</i>	11,5%	10,2%	2,1%	-6,8% (-10,4 a -3,1)	3,6%	<0,001

Tabla 55. Evolución del tratamiento según la década de inicio de la enfermedad, porcentaje de cambio anual estimado por análisis de series temporales, uso en el 2010 según la estimación de la serie temporal y valor del estadístico p. En el caso de los antipalúdicos se observa un incremento muy marcado en su uso en los pacientes diagnosticados hasta 1993, momento en que el incremento se suaviza.

Antecedente familiar

Del total, 64 pacientes (7,9%) de los pacientes tienen a algún familiar afectado por la misma enfermedad. No existían diferencias estadísticamente significativas en la edad de inicio o proporción hombre:mujer, ni en las principales características entre los grupos. En los pacientes agregados no se observó una concordancia significativa en sus manifestaciones clínicas.

Sílice

En 27 pacientes existía la sospecha de una relación entre la exposición a sílice y el desarrollo del LES, diagnosticándose la mitad de los casos antes de 1995. La edad de inicio fue más tardía en este grupo (41,1 años vs 29,0, $p < 0,001$) y el seguimiento mayor ($p < 0,001$). No se observaron diferencias en cuanto al sexo.

	N	Inicio	Hombres	Mujeres	P	LIP	LES	LIT	p
<i>Articular</i>	412	51,1%	34,7%	53,2%	0,001	53,6%	52,4%	40,0%	0,060
<i>Cutáneo</i>	363	45,0%	32,6%	46,6%	0,011	44,80%	46,60%	36,00%	0,150
<i>General</i>	234	29,0%	35,8%	28,1%	0,15	36,8%	26,6%	33,0%	0,048
<i>Hematológico</i>	91	11,3%	11,6%	11,2%	0,86	16,0%	9,5%	16,0%	0,031
<i>Renal</i>	50	6,2%	12,6%	5,3%	0,011	8,0%	6,2%	4,0%	0,470
<i>Cardiopulmonar</i>	46	5,7%	8,4%	5,3%	0,24	8,8%	4,3%	10,0%	0,020
<i>Neurológico</i>	33	4,1%	7,4%	3,7%	0,096	5,6%	4,0%	3,0%	0,590
<i>Tromboembólico</i>	14	1,7%	3,2%	1,5%	0,22	0,0%	1,9%	3,0%	0,200

Tabla 56. Síntomas iniciales según sexo y edad de inicio.

	Global		Sexo			Edad de inicio			
	N	%	Hombres	Mujeres	p	LIP	LES	LOL	p
Cutáneo	704	87,2%	75,8%	88,8%	0,001	89,6%	88,1%	79,0%	0,028
<i>Eritema malar</i>	509	63,1%	41,1%	66%	<0,001	70,4%	65,8%	38%	<0,001
<i>Fotosensibilidad</i>	360	44,6%	26,3%	47,1%	<0,001	41,6%	47,4%	32%	0,013
<i>Úlceras mucosas</i>	324	40,1%	26,3%	42%	0,003	42,4%	42,4%	24%	0,002
<i>Livedo reticularis</i>	270	33,5%	15,8%	35,8%	<0,001	37,6%	34%	25%	0,12
<i>Raynaud</i>	227	28,1%	18,9%	29,4%	0,034	26,4%	29,2%	24%	0,51
<i>Lupus discoide</i>	178	22,1%	27,4%	21,3%	0,18	12,8%	24,6%	19%	0,012
<i>Vasculitis</i>	127	15,7%	14,7%	14,4%	0,92	18,4%	13,9%	12%	0,33
<i>Subagudo</i>	89	11,0%	4,2%	11,9%	0,024	10,4%	12,2%	5%	0,10
<i>Úlceras cutáneas</i>	57	7,1%	5,3%	7,3%	0,47	8%	6,5%	9%	0,61
<i>Alopecia inflamatoria</i>	55	6,8%	4,2%	7,2%	0,28	8%	7,2%	3%	0,26
<i>Púrpura</i>	30	3,7%	1,1%	4,1%	0,14	4,8%	3,6%	3%	0,75
<i>Eritema nodoso</i>	26	3,2%	2,1%	3,4%	0,51	5,6%	2,6%	4%	0,20
<i>Angioedema</i>	17	2,1%	1,1%	2,2%	0,71	4%	2,1%	0%	0,12
<i>EEM</i>	6	0,7%	0%	0,8%	1	0,8%	0,9%	0%	0,65
<i>Paniculitis lúpica</i>	11	1,4%	2,1%	1,3%	0,38	2,4%	1,2%	1%	0,55
Articular	695	86,1%	69,5%	88,3%	p<0,001	88,0%	87,8%	74,%	0,001
<i>Jaccoud</i>	55	6,8%	4,2%	7,2%	0,28	6,4%	7%	6%	0,91
<i>Artritis erosiva</i>	30	3,7%	1,1%	4,1%	0,24	2,4%	4%	4%	0,70
<i>Muscular</i>	75	9,3%	16,8%	8,3%	0,007	15,2%	8,8%	5%	0,023
Renal	305	37,8%	50,5%	36,1%	0,009	57,6%	35,1%	29,0%	p<0,001
SAF	132	16,4%	20,0%	15,9%	0,330	16,0%	17,0%	13,0%	0,600
Oftalmologica	60	7,4%	7,3%	8,4%	0,70	12,0%	7,2%	3,0%	0,035
Miopatía	31	3,8%	4,2%	3,8%	0,780	5,6%	3,8%	2,0%	0,370

Tabla 57. Manifestaciones clínicas globales, por sexo y por edad de inicio

	Global		Sexo			Edad de inicio			
	N	%	Hombres	Mujeres	p	LIP	LES	LOL	p
Pulmonar	249	30,9%	33,7%	30,5%	0,560	36,0%	27,1%	46,0%	p<0,001
<i>Afectación pleural</i>	179	22,2%	21,1%	22,3%	0,78	25,6%	20,1%	30%	0,054
<i>Neumonitis</i>	51	6,3%	6,3%	6,3%	1	7,2%	5,7%	9%	0,41
<i>Pulmón encogido</i>	30	3,7%	3,2%	3,8%	1	3,2%	4%	3%	0,85
<i>Fibrosis pulmonar</i>	23	2,9%	1,1%	3,1%	0,51	0%	3,3%	4%	0,11
<i>Hemorragia alveolar</i>	19	2,4%	6,3%	1,8%	0,017	5,6%	2,1%	0%	0,015
<i>HTAP</i>	12	1,5%	0%	1,7%	0,38	0,8%	1,4%	3%	0,37
Cardiaco	278	34,4%	36,8%	34,1%	0,650	38,4%	32,5%	41,0%	0,150
<i>Pericarditis</i>	155	19,2%	16,8%	19,5%	0,53	24,8%	17,9%	20%	0,20
<i>C. Isquémica</i>	52	6,4%	12,6%	5,6%	0,009	4%	4,8%	19%	<0,001
<i>Miocarditis</i>	41	5,1%	7,4%	4,8%	0,32	6,4%	5,3%	2%	0,29
<i>Valvulopatía</i>	32	4,0%	6,3%	3,7%	0,26	3,2%	4,1%	4%	0,89
<i>Bloqueo AV</i>	5	0,6%	0	0,7%	1	0%	0,7%	1%	0,59
Neurológico	270	33,5%	34,3%	27,4%	0,18	40%	32,6%	30%	0,21
<i>Neuropatía</i>	90	11,2%	7,4%	11,7%	0,21	8%	11,7%	12%	0,47
<i>Ictus isquémico</i>	67	8,3%	9,5%	8,1%	0,66	9,6%	6,5%	17%	0,002
<i>Convulsiones</i>	66	8,2%	11,6%	7,7%	0,20	19,2%	6,4%	5%	<0,001
<i>Psicosis</i>	61	7,6%	5,3%	7,9%	0,37	4%	8,2%	8%	0,26
<i>SCO</i>	56	6,9%	9,5%	6,6%	0,30	12%	5,8%	7%	0,049
<i>Meningitis</i>	12	1,5%	0%	1,7%	0,38	0,8%	1,9%	0	0,28
<i>Ictus hemorrágico</i>	8	1,0%	0%	1,1%	0,61	0,8%	1,2%	0%	0,52
<i>Mielitis transversa</i>	8	1,0%	2,1%	0,8%	0,24	0%	1,4%	0%	0,21
<i>Trombosis senos venosos</i>	7	0,9%	0	0,7%	1	1,6%	0,9%	0%	0,44
<i>Sjögren</i>	256	31,7%	10,5%	34,6%	<0,001	15,2%	34,9%	34,0%	<0,001

Tabla 57. Manifestaciones clínicas globales, por sexo y por edad de inicio

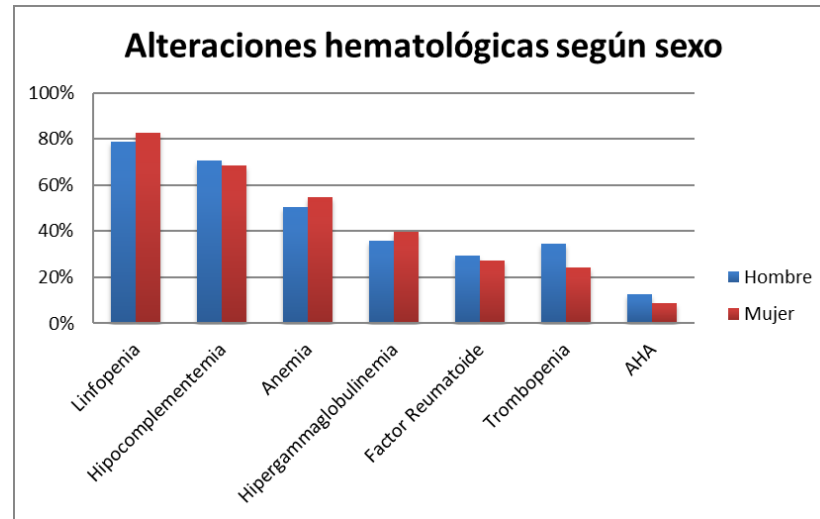
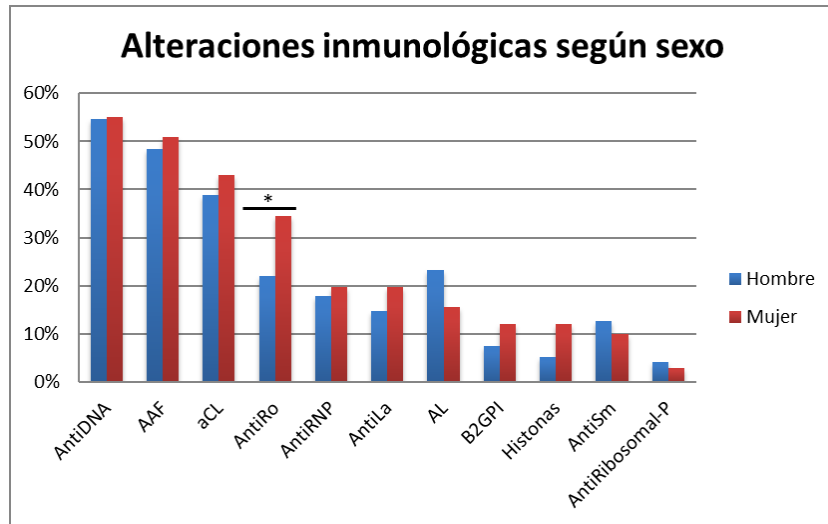


Ilustración 18. Alteraciones inmunológicas y hematológicas por sexo

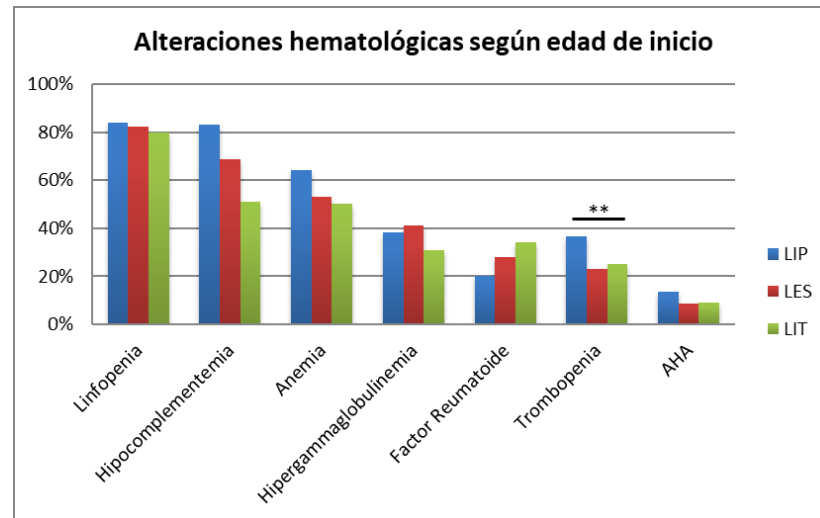
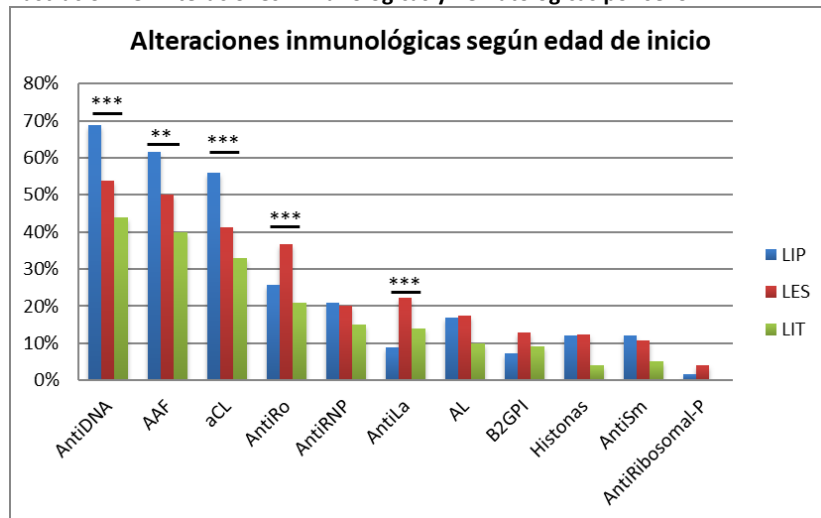


Ilustración 19. Alteraciones inmunológicas y hematológicas por edad de inicio

	Global	Hombre	Mujer	p	LIP	LES	LIT	p
<i>Linfopenia</i>	82,2%	78,9%	82,6%	0,390	84,0%	82,1%	80,0%	0,740
<i>Hipocomplementemia</i>	68,8%	70,5%	68,5%	0,730	83,2%	68,7%	51,0%	<0,001
<i>Anemia</i>	54,3%	50,5%	54,8%	0,450	64,0%	52,9%	50,0%	0,052
<i>Hipergammaglobulinemia</i>	39,4%	35,8%	39,9%	0,500	38,4%	41,1%	31,0%	0,160
<i>F. Reumatoide</i>	27,5%	29,5%	27,2%	0,630	20,0%	28,0%	34,0%	0,057
<i>Trombopenia</i>	25,5%	34,7%	24,3%	0,330	36,8%	23,2%	25,0%	0,007
<i>AHA</i>	9,4%	12,6%	9,0%	0,260	13,6%	8,6%	9,0%	0,218
<i>Anti-DNA</i>	55,0%	54,7%	55,1%	1,000	68,8%	54,0%	44,0%	0,001
<i>AAF</i>	50,6%	48,4%	50,8%	0,660	61,6%	50,0%	40,0%	0,005
<i>αCL</i>	42,5%	38,9%	43,0%	0,510	56,0%	41,2%	33,0%	0,001
<i>Anti-Ro</i>	33,1%	22,1%	34,6%	0,015	25,6%	36,8%	21,0%	0,001
<i>Anti-RNP</i>	19,6%	17,9%	19,8%	0,780	20,8%	20,1%	15,0%	0,460
<i>Anti-La</i>	19,1%	14,7%	19,7%	0,330	8,8%	22,2%	14,0%	0,001
<i>AL</i>	16,5%	23,2%	15,6%	0,076	16,8%	17,5%	10,0%	0,170
<i>B2-GPI</i>	11,5%	7,4%	12,1%	0,230	7,2%	12,9%	9,0%	0,140
<i>Histonas</i>	11,2%	5,3%	11,9%	0,056	12,0%	12,2%	4,0%	0,052
<i>Anti-Sm</i>	10,3%	12,6%	10,0%	0,470	12,0%	10,8%	5,0%	0,170
<i>Anti-Ribosomal-P</i>	3,1%	4,2%	2,9%	0,520	1,6%	4,0%	0,0%	0,063

Tabla 58. Hematología y marcadores inmunológicos en la cohorte

	N	Global	Hombre	Mujer	p	LIP	LES	LIT	p
<i>Corticoides</i>	652	80,8%	77,9%	81,2%	0,45	86,4%	80,9%	73%	0,040
<i>AINEs</i>	625	77,4%	55,8%	80,3%	<0,001	76,4%	80,4%	62%	<0,001
<i>Antipalúdicos</i>	600	74,3%	58,9%	76,4%	<0,001	71,2%	77%	63%	0,009
<i>Metotrexato</i>	283	35,1%	21,1%	36,9%	0,002	32%	37,1%	27%	0,11
<i>Ciclofosfamida</i>	293	36,3%	37,9%	36,1%	0,73	51,2%	35,9%	20%	<0,001
<i>Azatioprina</i>	170	21,2%	17,9%	21,5%	0,42	27,2%	21%	14%	0,054
<i>Micofenolato</i>	145	18%	16,8%	18,1%	0,76	31,2%	17,9%	2%	<0,001
<i>Iglv</i>	108	13,4%	10,5%	13,8%	0,52	16,8%	13,6%	8%	0,15
<i>Rituximab</i>	90	11,2%	9,5%	11,4%	0,58	16%	12%	0%	<0,001
<i>Ciclosporina</i>	63	7,8%	9,5%	7,6%	0,52	13,6%	7%	5%	0,025
<i>Hemodiálisis o peritoneal</i>	59	7,3%	7,4%	7,3%	0,98	14,4%	6,5%	3%	0,002
<i>Danazol</i>	35	4,3%	2,1%	4,6%	0,42	4,8%	4,1%	5%	0,89
<i>Leflunomida</i>	33	4,1%	1,1%	4,5%	0,164	4%	4,8%	0%	0,080
<i>Trasplante renal</i>	31	3,8%	2,1%	4,1%	0,57	9,6%	3,1%	1%	0,001
<i>Talidomida</i>	19	2,4%	2,1%	2,4%	1	1,6%	2,7%	1%	0,47

Tabla 59. Tratamiento recibido durante el seguimiento

Neoplasias

A lo largo del seguimiento 62 pacientes fueron diagnosticados de cáncer si se omiten las formas *in situ* y los tumores cutáneos diferentes del melanoma. Además, en 7 había historia previa de neoplasia antes del diagnóstico del LES. En estos pacientes la edad mediana del diagnóstico del tumor fue 54 años (43-67) y dicho diagnóstico se produjo una mediana de 15 años (8-24) tras el diagnóstico (Tabla 60). Los tumores ginecológicos representaron la primera causa de cáncer incidente con 16 casos (25,4%) seguidos de los linfomas y el cáncer de pulmón.

	N	Edad mediana (años)
Mama	16	48,5
Linfoma (LH y LNH)	11	58
Cérvix y endometrio	6	46
Pulmón	5	70
ORL y orales	3	75
Ovario (incluye teratoma)	3	35
Colorrectal	3	65
Tiroides	2	52,5
Leucemias agudas y crónicas	2	53,5
Gástricos	2	58,5
SNC	2	61,5

Tabla 60. Se presentan las neoplasias con al menos dos casos. No se presentan datos de dispersión de la edad mediana dado el pequeño número de casos.

Cuando se comparó la incidencia descrita con la estimada en la población general en España por la IARC, se observó una globalmente una RIE de 1,43 (IC95% 1,10 a 1,83) globalmente y afectando por igual a ambos sexos (Tabla 61).

Edad	Mujeres		Hombres		Global		RIE (IC95%)
	Obs	Esp	Obs	Esp	Obs	Esp	
15-39	9	4,17	1	0,32	10	4,49	2,23 (1,07 a 4,10)
40-44	7	3,39	1	0,18	8	3,58	2,24 (0,97 a 4,41)
45-49	8	4,67	0	0,31	8	4,98	1,61 (0,69 a 3,17)
50-54	6	5,34	1	0,49	7	5,82	1,20 (0,48 a 2,48)
55-59	7	5,05	0	0,76	7	5,81	1,21 (0,48 a 2,48)
60-64	2	4,45	0	0,96	2	5,40	0,37 (0,04 a 1,34)
65-69	6	3,84	2	1,10	8	4,94	1,62 (0,70 a 3,20)
70-74	3	2,70	2	1,09	5	3,79	1,32 (0,43 a 3,08)
75+	5	3,20	2	1,34	7	4,54	1,54 (0,62 a 3,18)
Total	53	36,81	9	6,54	62	43,34	1,43 (1,08 a 1,81)

Tabla 61. Se muestra los casos observados (Obs) y esperados (Esp) para el total de neoplasias y la RIE global. Se han resaltado los totales y aquellos con IC95% no incluye a 1.

Cuando se analizan por separado las neoplasias hematológicas de las sólidas, se observa que las primeras son las que determinan el aumento de riesgo global, con una RIE de 2,81 (2,47 a 7,92), mientras que las sólidas muestran una incidencia similar la descrita en población general (Tabla 62).

Edad	Hematológicos			Neoplasias solida		
	Obs	Esp	RIE	Obs	Esp	RIE
15-39	3	0,54	5,57 (1,15 a 16,27)	7	3,95	1,77 (0,71 a 3,65)
40-44	1	0,17	5,98 (0,15 a 33,30)	7	3,41	2,05 (0,83 a 4,23)
45-49	1	0,21	4,82 (0,13 a 26,84)	7	4,77	1,47 (0,59 a 3,02)
50-54	1	0,26	3,87 (0,10 a 21,57)	6	5,57	1,08 (0,40 a 2,35)
55-59	1	0,30	3,32 (0,08 a 18,50)	6	5,51	1,09 (0,40 a 2,37)
60-64	1	0,33	3,00 (0,08 a 16,69)	1	5,07	0,20 (0,01 a 1,10)
65-69	3	0,34	8,78 (1,81 a 26,67)	5	4,60	1,09 (0,35 a 2,54)
70-74	1	0,28	3,57 (0,09 a 19,87)	4	3,51	1,14 (0,31 a 2,92)
75+	1	0,38	2,65 (0,07 a 14,79)	6	4,16	1,44 (0,53 a 3,14)
Total	13	2,81	4,63 (2,47 a 7,92)	49	40,54	1,21 (0,89 a 1,60)

Tabla 62. Se muestra los casos observados (Obs) y esperados (Esp) para el total de neoplasias y la RIE global. Se han resaltado los totales y aquellos con IC95% no incluye a 1.

Cardiopatía isquémica

Un total de 52 pacientes fueron diagnosticados de cardiopatía isquémica. En un caso el diagnóstico precedió al del LES en un año. De los 51 restantes se diagnosticó en 40 mujeres (5,6%) y 11 hombres (11,6%), lo que hace que la incidencia acumulada fuera significativamente superior en los hombres con un riesgo relativo de 2,25 (IC95% 1,22-4,43, $p=0,009$). La edad de diagnóstico fue de 59,5 (Q1-Q3 45,3-70), con un tiempo medio desde el diagnóstico del LES de 17,5 años (Q1-Q3 10,3-25,8). En 7 casos la edad del inicio de la cardiopatía isquémica era dudosa; cuando en estos casos se asignó el mismo año del diagnóstico de LES los resultados fueron similares, con edad del diagnóstico 58 años (Q1-Q3 45-70) y tiempo desde el LES de 17 años (Q1-Q3 7-23).

La incidencia por 1.000 personas-año fue globalmente de 3,46 (IC95 2,42-4,51), siendo muy superior en el caso de los hombres que en las mujeres (Tabla 63).

Edad	Incidencia casos completos (37)			Incidencia casos totales (42)		
	Mujer	Hombre	Global	Mujer	Hombre	Global
25-34	1,42	0,00	1,25	1,42	2,66	1,56
35-44	0,98	2,99	1,18	1,31	2,99	1,47
45-54	2,30	17,28	3,52	3,07	17,28	4,22
55-64	3,70	18,99	5,06	4,32	18,99	5,62
65-74	9,89	19,27	10,96	9,89	19,27	10,96
Total	2,47	8,31	3,05	2,93	9,14	3,46

Tabla 63. Se muestra la incidencia acumulada expresada en por 1.000. En los casos con datos incompletos se le imputó la misma fecha a la cardiopatía isquémica que al LES. Los restantes casos de cardiopatía isquémica se produjeron por encima de 74 años y uno antes de los 25.

De forma exploratoria se evaluó la incidencia con respecto a la población española en base a estudios previos, mediante la RIE. Se usó la fecha del diagnóstico de la cardiopatía isquémica como referencia, independientemente de su forma de manifestación (fuera angor, síndrome coronario o infarto agudo de miocardio establecido). Por el contrario, los datos del estudio IBERICA solo incluyen eventos de IAM demostrados y posibles, por lo que es esperable que las RIE estén francamente sobreestimadas (Tabla 64)

Edad	Mujeres			Hombres			Global		
	Obs	Esp	RIE	Obs	Esp	RIE	Obs	Esp	RIE
25-34	4	0,04	109,1	1	0,03	29,55	5	0,07	70,9 (23,8-165,5)
35-44	4	0,21	18,7	1	0,22	4,53	5	0,43	11,5 (3,7-26,8)
45-54	8	0,50	16,1	4	0,47	8,60	12	0,96	12,5 (6,5-21,8)
55-64	7	1,20	5,8	3	0,58	5,20	10	1,78	5,6 (2,7-10,3)
65-74	8	1,74	4,6	2	0,70	2,84	10	2,44	4,1 (2 a 7,5)
Total	32	3,69	8,7	11	2,00	5,50	43	5,69	7,4 (5,3 a 10,0)

Tabla 64. Casos observados (Obs), esperados (Esp) y razón de incidencia (RIE) y se muestra solo los IC95% de la RIE global. Se han usado todos los casos de cardiopatía isquémica, incluyendo con datos incompletos, imputando la misma fecha del diagnóstico de LES. Para estimar la incidencia esperada se han usado los datos del estudio IBERICA para dicho sexo y grupo de edad⁵⁹⁹

Pérdidas

Durante el seguimiento se perdieron del seguimiento 79 pacientes (9,8%). Se produjeron más pérdidas en los pacientes no pertenecientes al área básica sanitaria de nuestro centro, con una RR 2,09 (IC95 1,21-3,59) y en los de provincias diferentes a Sevilla, con una RR de 3,7 (IC95 2,45-5,59). Por provincia de origen, Sevilla, Badajoz, Cádiz y Huelva (en ese orden) fueron las que mayor número de pérdidas implicaron.

El seguimiento fue significativamente menor en este grupo con una mediana de 13,5 años (vs 17,9 años, $p=0,017$). No hubo diferencias en la proporción de los sexos, la edad de inicio o la del fin de seguimiento.

Hasta el fin de seguimiento, los pacientes perdidos presentaban una menor prevalencia de SAF (5,1% vs 17,6%, $p=0,003$) y una prevalencia de afectación renal algo menor, pero no significativa ($p=0,11$). Entre los pacientes perdidos, el uso de ciclofosfamida fue menor (14,1% vs 36,6%, $p<0,001$), así como el de micofenolato (5,1% vs 19,4%, $p=0,001$) o el uso de TRS (0% vs 8,1%, $p=0,004$).

Supervivencia de la Cohorte

Hasta 2015 ocurrieron un total de 168 defunciones (20,8%) durante el seguimiento, con una edad mediana de 60 años (Q1-Q3 41,5-73 años), produciéndose dichas defunciones a una mediana de 16 años (Q1-Q3 7,9-24) tras el inicio de la enfermedad. Por medio de las curvas de Kaplan-Meier y tablas actuariales se revela una supervivencia superior al 90% a los 10 años, y superior a los 80% a los 20 años (Tabla 65 e Ilustración 20)

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años	30 años
Supervivencia	96,2%	93%	88,5%	82,6	74,9%	66,4%
(error típico)	(0,7%)	(0,9%)	(1,2%)	(1,6%)	(2%)	(2,7%)
N por intervalo	733	623	474	332	204	91
(%)	(90,4%)	(76,1%)	(58,8%)	(41%)	(25,5%)	(11,2%)

Tabla 65. Se muestra la supervivencia por quinquenio de seguimiento con su error típico, así como la de pacientes que entran en cada intervalo

Se produjeron 29 defunciones entre hombres (30,5% del total de hombres) frente a 139 fallecimientos en mujeres (19,5%). Con respecto a la edad de inicio, al final del seguimiento habían fallecido 20 pacientes LIP (16%), 90 de las edades intermedias (15,5%) y 58 de los LIT (58%). El análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y comparación entre los grupos por medio de log-rank, demostró una supervivencia significativamente menor en los hombres ($p < 0,001$) y en entre los LIT ($p < 0,001$) que cuando se comparaban los grupos por edad de inicio (Tabla 66 e Ilustración 21). Si se valoran exclusivamente mujeres o pacientes con inicio del LES antes de los 50 años, la supervivencia a los 15 años se aproxima o supera el 90% respectivamente.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años	30 años
Por sexo						
Mujeres	96,7% (0,7)	93,5% (1,0)	89,8% (1,2)	84,7% (1,6)	77,0% (2,1)	68,5% (2,7)
Hombres	92,3% (2,8)	88,7 (3,4)	79,1% (4,6)	68,5% (5,6)	63,1% (6,4)	51,6% (9,0)
Por edad de inicio						
LIP	96,7 (1,6)	95,8 (1,8)	92,9 (2,4)	88,1 (3,3)	83,1 (4,2)	74,5 (6,0)
LES	97,5 (0,7)	95,8 (0,9)	92,2 (1,2)	88,0 (1,6)	82,1 (2,1)	75,1 (2,9)
LIT	87,6 (3,4)	73 (4,6)	61,3 (5,3)	46,8 (5,8)	26,5 (5,9)	13,2 (5,5)

Tabla 66. Se muestra la supervivencia por quinquenio de seguimiento con su error típico

Variables demográficas como provincia de procedencia, tamaño del municipio, pertenencia al área sanitaria básica, renta o RME correspondiente a la dirección postal no mostraron una relación estadísticamente significativa con la supervivencia de la cohorte.

La década de inicio no se asoció de forma significativa con el pronóstico mediante las curvas de Kaplan-Meier. No obstante, un análisis de series temporales evaluando la supervivencia -mediante tablas de mortalidad- mostró una mejoría en la supervivencia a 15 años a lo largo del seguimiento (Tabla 67 e Ilustración 22). La supervivencia a 5 y 10 años se mantuvo muy elevada todo el intervalo de estudio y no se observan diferencias significativas.

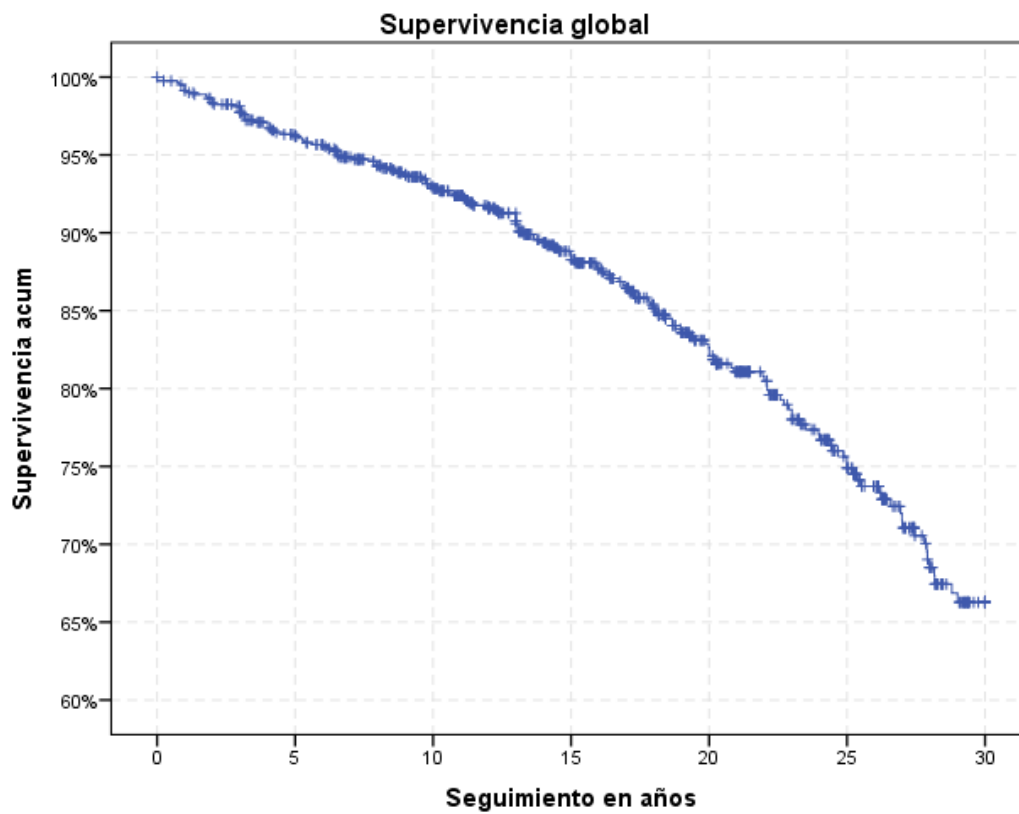
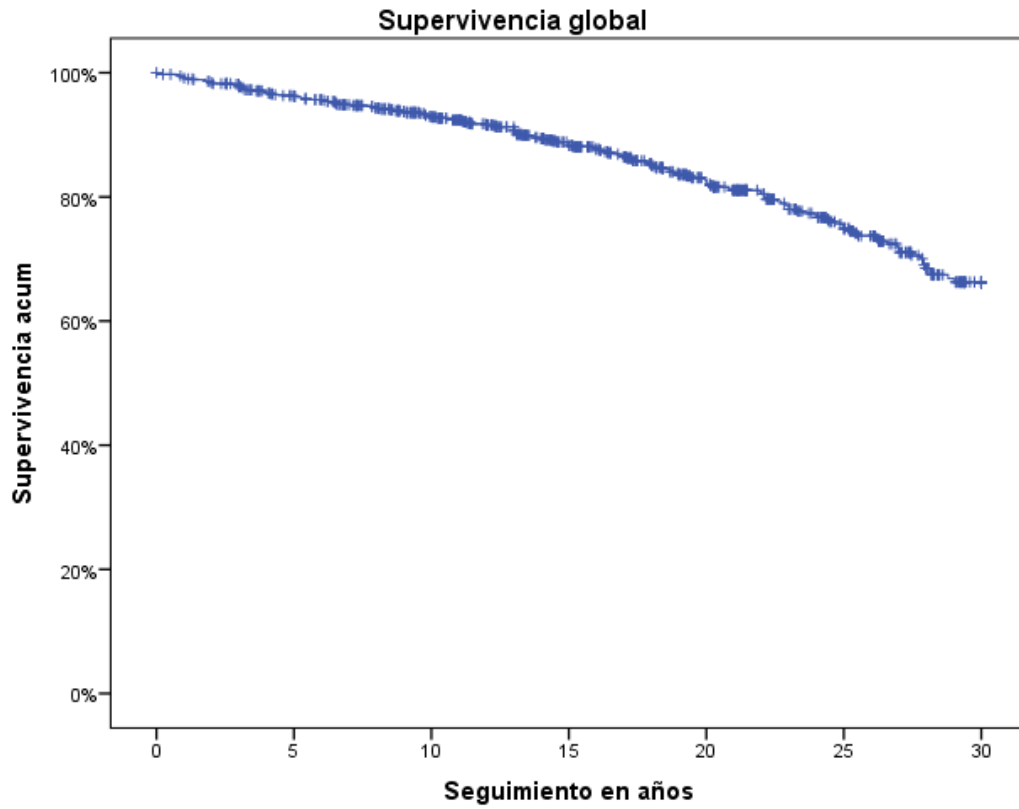


Ilustración 20. Se muestra las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global de la cohorte según seguimiento

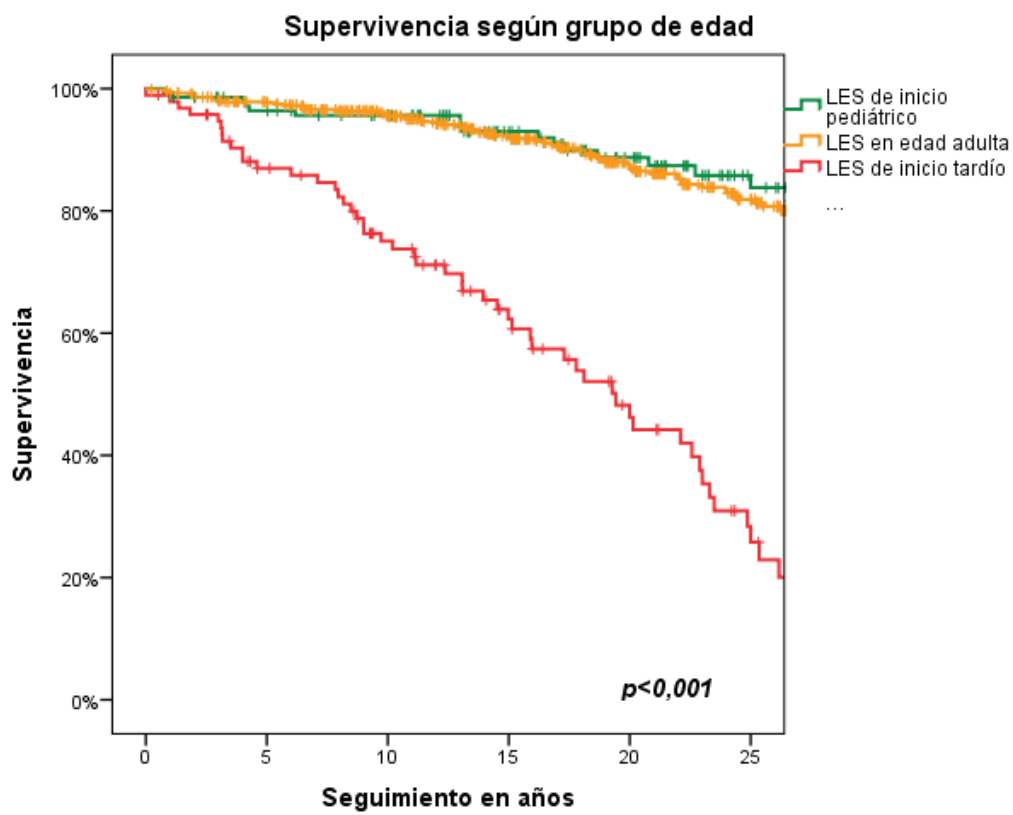
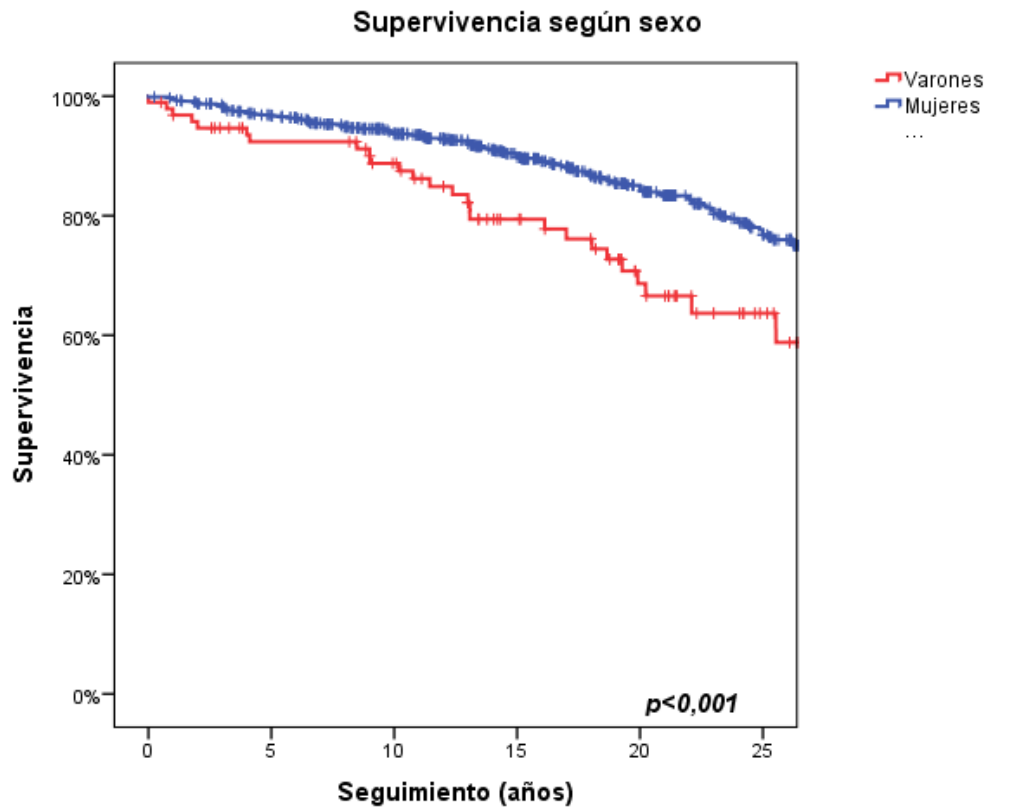


Ilustración 21. Curvas de supervivencia según el sexo y edad de inicio.

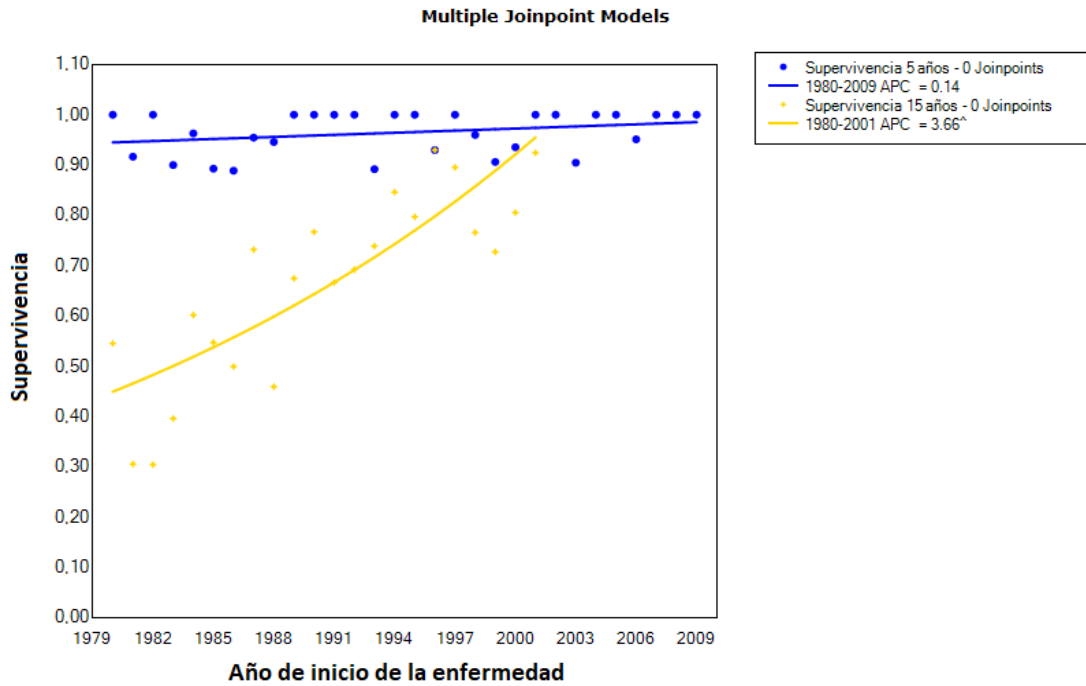


Ilustración 22. Análisis de serie temporal de la mortalidad según el año de inicio de la enfermedad a los 5 años (azul) y 15 años (amarillo) de la cohorte total. Ver Tabla 67 para más información

APC	5 años	10 años	15 años
Global	0,1% (-0,02 a 0,3) P=0,08	0,04% (-0,3 a 0,4) P=0,77	3,7% (2,5% a 4,9%) P<0,001
Renal	0,5% (0,1% a 0,8%) P=0,010	0,4% (-0,1% a 1,0%) P=0,11	4,2% (2,1% a 6,4%) p<0,001

Tabla 67. Análisis de series temporales de la supervivencia a 5, 10 y 15 años con porcentaje de cambio (APC), IC95% y valor del estadístico p. La última observación usada se ha ajustado según el seguimiento requerido (p.ej. para supervivencia a los 15 años hasta 2001, para 10 años hasta 2006)

De las variables clínicas, la nefritis lúpica fue una de las claramente relacionadas con la supervivencia. Entre los pacientes con NL la supervivencia se reduce de forma más marcada pasados los 10 años, momento en que cae en torno a un 10% por debajo la supervivencia del resto de pacientes. Además, en esta subpoblación de pacientes con NL, cuando se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes diagnosticados entre 1980-1990, 1990-2000 y 2000-2010 a diez años de seguimiento se observan diferencias estadísticamente significativas (p=0,022), con supervivencias en ese tiempo del 84% en el más antiguo frente al 98% del más reciente. Del mismo modo, el análisis de series temporales también muestra una mejoría de la supervivencia anual del 4,2% (2,1%-6,4%) a los 15 años y del 0,5% (0,1%-0,8%) si se evalúa la supervivencia a 5 años (Tabla 67, Tabla 68, Tabla 69, Ilustración 23 e Ilustración 24).

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
Sin NL	97,5% (0,7%)	94,8% (%)	92% (1,3%)	85,9% (1,9%)	78 (2,6%)
Con NL	94% (1,4%)	90,2% (1,7%)	82,5% (2,4%)	76,9% (2,8%)	70,1% (3,3%)

Tabla 68. Tabla de supervivencia según la presencia o no de nefritis (Error típico)

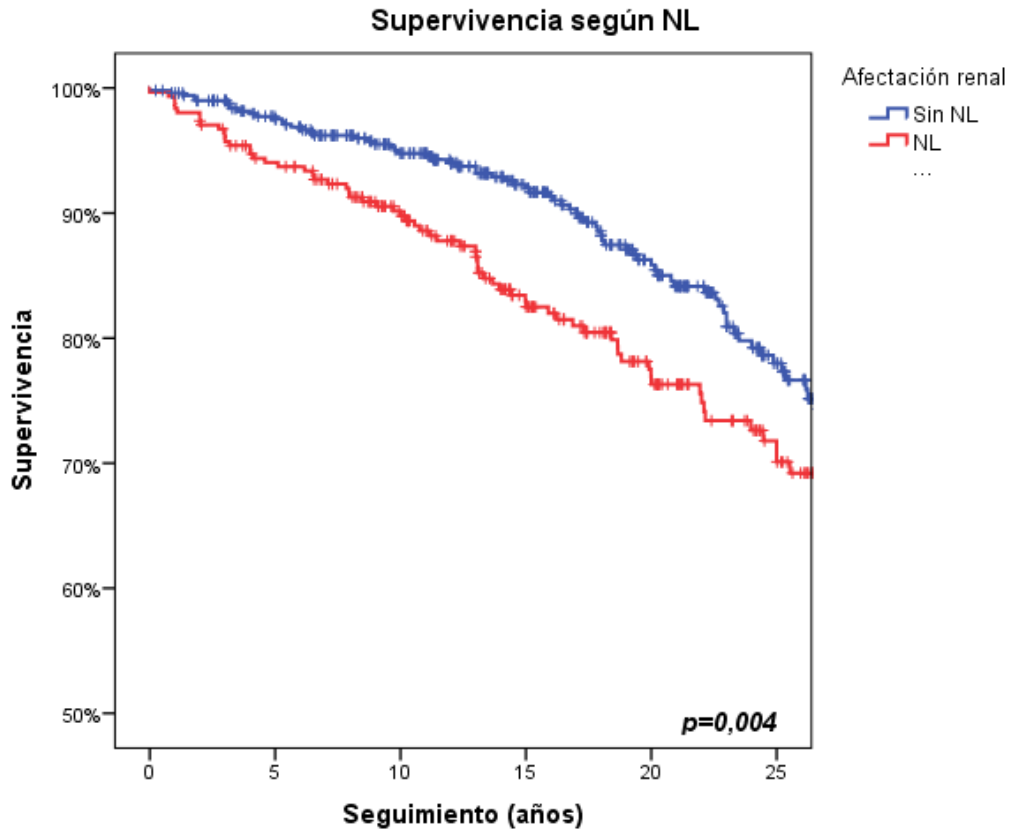


Ilustración 23. Curvas de supervivencia según la presencia o no de nefritis (Error típico)

	1 año	2 años	5 años	10 años
1980-1990	98% (105)	94 (103)	90% (96)	84% (90)
1990-2000	98% (97)	98% (95)	93% (92)	87% (86)
2000-2010	100% (70)	100% (70)	100% (66)	98% (41)

Tabla 69. Tabla de supervivencia según la presencia o no de nefritis (Error típico)

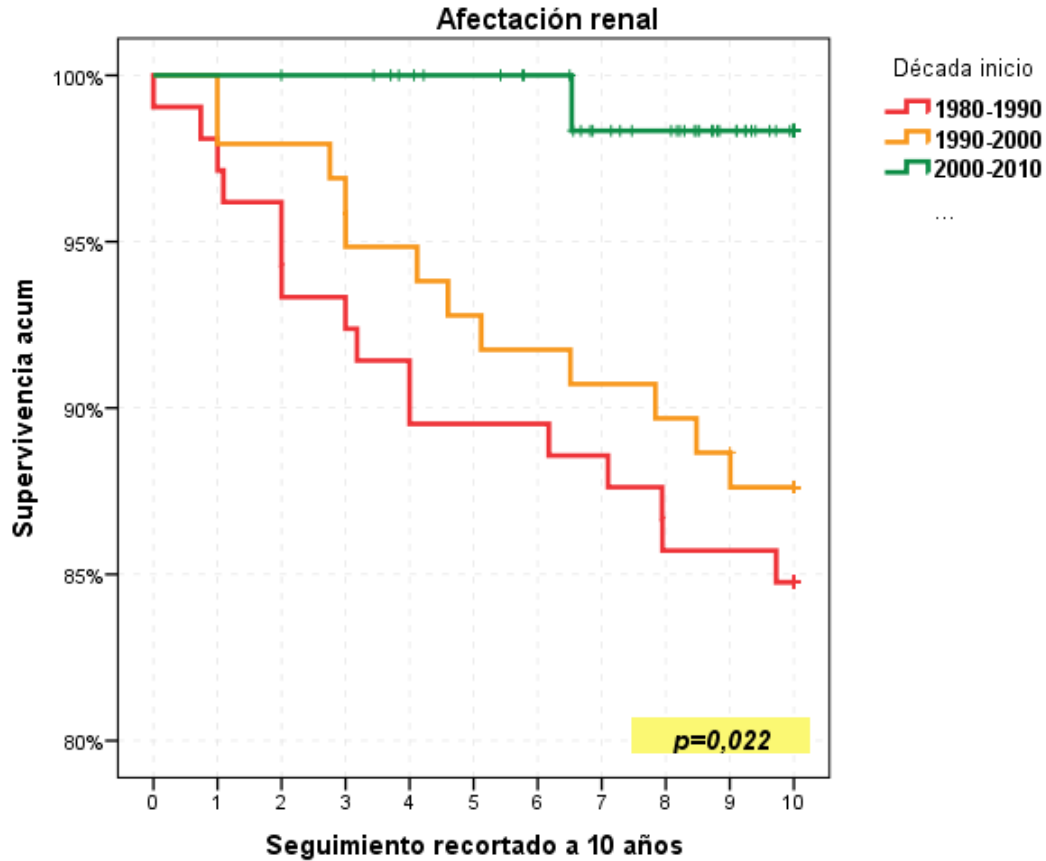


Ilustración 24. Curvas de supervivencia según la década de inicio en los pacientes con NL, con seguimiento recortado a 10 años.

Otras múltiples variables clínicas se asociaron significativamente con el pronóstico en el análisis univariante tal y como se recoge en la Tabla 70. Destaca entre los tratamientos que el uso de antipalúdicos se asoció a buen pronóstico en el análisis univariante (HR 0,63, IC95 0,46-0,87)

Buen pronóstico		Mal pronóstico	
Manifestación	p	Manifestación	p
Eritema malar	0,001	Pulmón encogido	0,036
Discoide	0,007	Neumonitis	0,004
Fotosensibilidad	0,001	Miocarditis	<0,001
Alopecia	0,031	HTAP	<0,001
Subagudo	0,001	Ictus hemorrágico	0,005
Sjögren	0,025	Miopatía	0,018
Cutánea	0,001	Renal	0,004
Histonas	0,022	Trombosis arterial	0,027
Antipalúdicos	0,004	Anemia hemolítica	<0,001
		Afectación pleural	0,029

Tabla 70. Variables asociadas de forma estadísticamente significativa con el pronóstico en el análisis univariado

Análisis de sensibilidad

Peor escenario

En el peor escenario posible, en el que los pacientes perdidos del seguimiento hubieran fallecido inmediatamente tras el último contacto, se observa una reducción de la supervivencia global, a pesar de lo cual sigue siendo superior al 90% a los diez años.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años	30 años
Supervivencia	95,5%	91,5%	84,6%	76,7%	67,4%	57,7%
(error típico)	(0,7%)	(1%)	(1,4%)	(1,7%)	(2,2%)	(2,7%)

Tabla 71. Supervivencia en el peor escenario, considerando que todos los pacientes han fallecido en el momento de la última visita

Dado que un gran porcentaje de los pacientes perdidos con NL lo hicieron por fallecimiento, y que éstos se han podido identificar mediante los registros nacionales y regional, el peor escenario muestra cambios más marcados en los pacientes sin NL, mientras que en los pacientes con NL apenas se modifica durante los primeros 15 años.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
Global	95,5% (-0,7%)	91,5% (-1,5%)	84,6% (-3,9%)	76,7% (-5,9%)	67,4% (-7,5%)
Sin NL	96,1% (-1,4%)	92,3% (-2,5%)	86,8% (-5,2%)	78,5% (-7,4%)	67,8% (-10,2%)
Con NL	94% (0%)	90,2% (0%)	80,9% (-1,6%)	73,1% (-3,8%)	66,4% (-3,7%)

Tabla 72. Supervivencia en el peor escenario posible según presenten o no nefritis lúpica. Entre paréntesis se muestra el cambio con respecto a la supervivencia observada.

Mejor escenario

Si no se hubiese realizado una búsqueda activa de defunciones en los pacientes perdidos las tasas de supervivencia hubieran reflejado

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
Global	96,9% (+0,7)	94,4% (+1,4)	90,1% (+1,6)	84,4% (+1,8)	77,4% (+2,5)
Sin NL	97,5% (0)	95,2% (+0,4%)	92,7% (+0,7%)	86,9% (+1%)	80 (+2%)
Con NL	96% (+2%)	93% (2,8%)	86% (+3,5%)	79,1% (+2,2%)	72,5% (+2,4%)

Tabla 73. Supervivencia en el mejor escenario posible. Entre paréntesis se muestra el cambio con respecto a la supervivencia observada.

Pérdidas

Mediante la búsqueda en los registros de mortalidad (INDEF e Instituto Andaluz de Estadística) pudo establecerse la defunción de 18 (23,3%) de ellos, porcentaje similar al observado en los pacientes no perdidos (20,7%, $p=0,66$).

Globalmente no se observa diferencia entre los pacientes seguidos y los perdidos mediante el análisis de sus curvas de supervivencia ($p=0,23$). Sí que presentaron una supervivencia menor los pacientes con NL perdidos del seguimiento ($p<0,001$ por log-rank, supervivencia a los 5 años del 73,9% vs 95,7%). Más de la mitad (52,2%) de los pacientes perdidos con NL han fallecido en el momento actual.

Entre los pacientes perdidos de seguimiento, cuya defunción no consta en ninguno de los registros consultados, la mediana de seguimiento fue de 15,3 años (3-19,1), significativamente mayor que el de los fallecidos ($p=0,009$). En este subgrupo sólo un 18,3% presentaban NL frente al 66,7% de los perdidos fallecidos ($p<0,001$)

Causas de muerte

Se pudo establecer la causa de la muerte en 150 (89,3%) pacientes (ver *Tabla 74*). La causa fundamental de la muerte se recogió en base a la historia clínica del paciente en 108 casos (64,3%), en certificados de defunción extrahospitalarios en 28 casos (16,7%) y basado en los resultados de una necropsia en 14 casos (8,3%). Los resultados de las necropsias se recogen en *Tabla 76* y *Tabla 77*.

Las muertes de causa vascular supusieron el grupo más importante, con 47 defunciones (31,3% de las muertes de causa conocida) con una edad mediana de 71 años (Q1-Q3 54,5-76). De ellas el principal grupo son las muertes de causa cardíaca (19,3%) predominando la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica. El siguiente grupo la constituyen las enfermedades de la circulación pulmonar (6%), duplicando las muertes por HTAP a las de TEP. Solo se documentaron 4 muertes (2,7%) relacionadas con ictus isquémicos y hemorrágicos. En cinco casos (3,3%) el fallecimiento fue secundario a otra patología arterial: patología aneurismática de la aorta e isquemia de miembros inferiores. La edad mediana de fallecimiento fue igual o superior a los 70 años en todas estas patologías, salvo en la HTAP (36,5 años, 27,5-60,3), cardiopatía isquémica (61 años, 43-76) e ictus (66 años, 38,8-88).

El siguiente grupo en número fue la patología infecciosa, con 31 defunciones (20,7% de las conocidas), siendo la focalidad más frecuentemente recogida la neumonía seguida de las sepsis de origen urológica. La edad mediana entre los fallecidos en este grupo fue de 44 años (32-66 años). En más de la mitad de los casos se pudo esclarecer la etiología microbiológica, en la que predominaron la etiología bacteriana, pero con una significativa representación de micobacterias y hongos (*Tabla 75*). Usando como referencia el consenso de Winthrop *et al.* se clasificaron 8 de las infecciones como oportunistas, siendo la edad de fallecimiento por infecciones oportunistas de 28 años (17,8-33,5) frente al resto de las mismas 51 (36-69)⁶⁰⁰.

El tercer grupo lo constituyen las muertes achacadas a la actividad lúpica, con 27 defunciones (18%). En la práctica totalidad de los casos la actividad era multiorgánica. No obstante, la afectación del sistema nervioso central, la miocarditis, la neumonitis la microangiopatía trombótica fueron características prominentes en más de un caso cada una. La edad mediana de fallecimiento en este grupo de pacientes fue de 48 años (p25-p75 28-60 años).

Las defunciones de causa neoplásica supusieron el cuarto grupo en frecuencia (13,3%), siendo los más frecuentes los de órgano sólidos y entre ellos predominan los de mama, seguidos de los de origen digestivo. Las neoplasias de órgano sólido supusieron, no obstante, un 20% del total de neoplasias, con tres linfomas y una leucemia mieloblástica aguda. La edad mediana de defunción de este grupo fue de 60 años (p25-p75, 54,5-72), con edades medianas similares para tumores de órgano sólido y hematológicas.

De entre las muertes de causa digestiva, destaca la isquemia mesentérica con 4 (2,7%) casos, seguido de dos casos por pancreatitis aguda y fallo hepático (uno sobre órgano cirrótico). La edad mediana en este grupo fue de 53 años (p25-p75, 30-61,5). El resto de las causas de muerte se recogen en la *Tabla 74*.

Causa de muerte	N	% (total)	% (conocida)
Enfermedades infecciosas*	31	18,5	20,7
• Shock séptico	11	6,5	7,3
• Foco respiratorio	10	6,0	6,7
• Foco urológico	3	1,8	2,0
• Endocarditis e infección del marcapasos	3	1,8	2,0
• Abdominal	1	0,6	0,7
• Neurológico	1	0,6	0,7
LES	27	16,1	18,0
Neoplasia	20	11,9	13,3
• Hematológicos	4	2,4	2,7
○ Linfoma	3	1,8	2,0
○ Leucemia mieloblástica	1	0,6	0,7
• Tumores sólidos	16	9,5	10,7
○ Ginecológicos	6	3,6	4,0
▪ Mama	5	3,0	3,3
▪ Vulva	1	0,6	0,7
○ Digestivos	4	2,4	2,7
▪ Estómago	2	1,2	1,3
▪ Colon	2	1,2	1,3
○ ORL (amígdala y cuello)	2	1,2	1,3
○ Pulmón	2	1,2	1,3
○ SNC (Glioblastoma multiforme)	1	0,6	0,7
○ Desconocido	1	0,6	0,7
Aparato circulatorio	47	28,0	31,3
• Cardíaco	29	17,3	19,3
○ Cardiopatía isquémica (incluye 5 súbitas)	12	7,1	8,0
○ Insuficiencia cardíaca	13	7,7	8,7
○ Valvulopatía aórtica	3	1,8	2,0
○ Taponamiento pericárdico	1	0,6	0,7
• Circulación pulmonar	9	5,4	6,0
○ Hipertensión arterial pulmonar	6	3,6	4,0
○ Tromboembolismo pulmonar	3	1,8	2,0
• Cerebrovascular	4	2,4	2,7
○ Ictus isquémico	3	1,8	2,0
○ Ictus hemorrágico	1	0,6	0,7
• Enfermedades de otras arterias	5	3,0	3,3
○ Aneurisma de aorta (rotura y disección)	3	1,8	2,0
○ Isquemia arterial miembros inferior	2	1,2	1,3
Aparato digestivo	9	5,4	6,0
• Isquemia mesentérica	4	2,4	2,7
• Pancreatitis	2	1,2	1,3
• Fallo hepático	2	1,2	1,3

• Perforación vólvulo	1	0,6	0,7
Genitourinaria	4	2,4	2,7
• Enfermedad Renal Crónica Terminal	4	2,4	2,7
Aparato respiratorio	4	2,4	2,7
• EPOC	3	1,8	2,0
• Asma	1	0,6	0,7
Trastornos mentales y del comportamiento	4	2,4	2,7
• Demencia	4	2,4	2,7
Lesiones y envenenamientos	3	1,8	2,0
• Fractura de cadera (complicaciones)	2	1,2	1,3
• Shock medular (postraumático)	1	0,6	0,7
Enfermedades endocrinas y metabólicas	1	0,6	0,7
• Amiloidosis (AL)	1	0,6	0,7
Desconocido	18	10,7	NA

Tabla 74. Se presenta la causa de muerte entre los pacientes de la cohorte. Se recoge la N, el porcentaje con respecto al total de defunciones (168) y con respecto al total de causas conocidas (150). * Se han contabilizado las infecciones recogidas en otras secciones del CIE-9

Aislamiento microbiológico	N
Sin aislamiento	13
Bacteriano	12
• Gram positivos	5
○ <i>Staphylococcus aureus</i>	2
○ <i>Enterococcus faecium</i>	1
○ <i>Listeria monocytogenes (+ Gripe)</i>	1*
○ <i>Staphylococcus epidermitis</i>	1
• Gram negativos	5
○ <i>Neisseria meningitidis</i>	2
○ <i>Escherichia coli</i>	1
○ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
○ <i>Citrobacter freundii</i>	1
• Micobacterias (<i>M. tuberculosis</i>)	2
Hongos	4
• <i>Criptococcus sp</i>	3
• <i>Candida sp.</i>	1
Virus	3
• Gripe (+ Listeria)	1*
• CMV	1
• Enterovirus	1
TOTAL	31

Tabla 75. Aislamientos en las defunciones infecciosas. *No se pudo establecer el responsable último en un caso de shock séptico e insuficiencia respiratoria con Listeria y Gripe A por lo que aparece por duplicado

Se han reclasificado las defunciones según la descripción clásica de Urowitz entre precoces (en las que se incluyen las derivadas del LES y las infecciones, y a la que he añadido la HTAP por derivar de la primera) y tardías (las derivadas de causa vascular y neoplasias). Del total de muertes de causa conocida, 64 (42,7%) se debieron a mortalidad precoz y 61 a mortalidad

tardía (40,7%), no estando contempladas en ninguna de los dos grupos las 25 restantes. La edad mediana de muerte fue de 44,5 años (29-62,3 años) en las precoces y 65 años (54,5-75) entre las tardías. Y el tiempo de evolución de enfermedad de 13,0 (4,4-20,9) en las precoces y 17,3 (9,7-25,2) en las tardías.

Desde el punto de vista del sexo, no se observaron diferencias significativas en la edad de fallecimiento, ni en el tiempo de evolución hasta la muerte entre los dos sexos. Aunque los hombres presentaron mayor porcentaje de muertes por causas de muerte precoz (tanto por LES como por infecciones), tampoco se observaron diferencias significativas por la causa de muerte entre los sexos (Ilustración 25).

Por la edad de inicio, los LIT presentaron un elevado número de defunciones por causa infecciosa y LES, número que se va reduciendo progresivamente a edades más tardías. Por otro lado, las muertes de origen vascular se mantienen como una causa prominente de defunción a todas las edades, aumentando las muertes por neoplasia a edades más avanzadas (Ilustración 25). De forma global las causas de muerte precoz supusieron más del 60% de las defunciones de causa conocida en los LIP, mientras que no llegaron al 30% en los LIT, siendo la distribución de muertes significativamente diferente entre los grupos ($p=0,045$). Hay que tener presente que dichas proporciones se ven muy influenciadas por la edad al final del seguimiento (*figura 34R*), cuya mediana fue de 34 y 49 años para los dos primeros grupos. La edad mediana de fallecimiento fue lógicamente muy diversa (30,5 en LIP, 52,5 en la franja intermedia y 75 en los LIT), con tiempos de evolución similares para los dos primeros grupos (17,1 y 17,9 años respectivamente) y algo más cortos para los LIT (12,7 años).

Cuando se valora el número de defunciones según los años de evolución, no se observa un patrón claramente definido, si bien durante los primeros cinco años las muertes de causas descritas por Urowitz como precoces predominan con más de un 60% de las defunciones de causa conocida. A partir de este intervalo, ambas causas se equiparan durante el seguimiento (Ilustración 26).

Al analizar la causa de muerte por la década de defunción, se observa que antes de 1990 las defunciones fueron mayoritariamente por causas infecciosas y actividad lúpica y, a partir de este momento, las causas descritas como tardías toman un papel equiparable a las precoces de forma mantenida durante los siguientes intervalos de tiempo (Ilustración 26).

Por edades, se observa que las infecciones y LES, representan más de la mitad de las defunciones hasta los 55 años, edad a partir de la cual la mortalidad de causa tumoral y vascular toman un papel predominante (Ilustración 27).

Si se valora la causa de defunción sin ajustar por edad y sexo, y se compara con las propias de la región en estudio (entendiendo como tal Sevilla, Huelva y Cádiz, de donde proceden 9 de cada 10 pacientes) se observa una diferencia de proporciones en la mortalidad infecciosa de +16,7% (IC95 13,6%-19,8%, $p<0,001$), vascular de -9,2% (-1,3% a -17,1%, $p=0,022$) y tumoral de -11,5% (-4,6% a -18,4%, $p=0,0011$). Se muestran las principales causas de muerte y su comparación con la región, Andalucía y España en la Tabla 78.

Pérdidas

La edad mediana de fallecimiento entre los pacientes perdidos del seguimiento fue de 74,9 años (Q1-Q3 33,9-76,33), superior a los 59,8 años de los seguidos, pero sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,33$). No se observaron diferencias en la causa de defunción entre los pacientes perdidos del seguimiento. El porcentaje de muertes cuya causa de muerte no pudo dilucidarse fue mayor pero no significativo (22,2% vs 9,3%, $p=0,11$). La causa más frecuente fue la vascular y la actividad LES (ambas 22,2%), seguida de la infecciosa (16,7%).

Año	Causa de muerte	Edad	SNC	Pulmón	Cardiaca	Coronaria	Digestiva	Renal	NL	Infección	ERCT
2013	Amiloidosis AL	73		✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
2001	Miocarditis lúpica	56		✓	✓		✓	✓	II		
2005	CID	36		✓	✓	✓	✓	✓		✓	
2007	HTAP	50	✓	✓	✓		✓				
1997	HTAP	28	✓	✓	✓						
2012	Insuficiencia renal	72		✓	✓			✓	VI		
2009	Isquemia mesentérica	77			✓		✓	✓			
2002	Linfoma anaplásico	57	✓	✓	✓		✓	✓	II	✓	
2005	Miocardiopatía lúpica	56		✓	✓			✓			✓
1999	Infec. fúngica invasiva	32	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓
2006	Neuropatía intersticial	60	✓	✓		✓	✓	✓	VI	✓	
2008	SAF catastrófico	33	✓	✓	✓	✓	✓	✓	IV-G		
2008	Alzheimer	76	✓								✓
2008	Taponamiento	42			✓						

Tabla 76. Se muestra un resumen de los hallazgos necrópsicos, marcándose los principales órganos y características clínicas que presentaban alteraciones relevantes (en más detalle en la siguiente tabla). Se somborean dos necropsias donde la información es parcial (necropsia parcial de SNC y resumen de la misma)

Año	Causa muerte	Edad	SNC	Pulmón	Cardiaca	Coronaria	Digestivo	Renal	Patógeno	Otros
2013	Amiloidosis AL	76		Foco de discreta hemorragia intraalveolar. Tabiques interalveolares engrosados así como engrosamiento difuso de las paredes vasculares y presencia de ocasionales hematíes en luces vasculares	Alteraciones compatibles con bajo gasto cardíaco. El músculo papilar muestra área correspondiente a infarto de miocardio antiguo. Depósitos de amiloide AL vasculares y perivasculares.	Obstrucción aprox 45-55%. Hiperplasia fibrointimal.	Hepatitis pseudorregenerativa. Úlcera crónica con lecho fibrinonecrótico en colon así como lesiones propias de necrosis de tipo hemorrágico. Candidiasis fundus gástrico.	Signos propios con nefropatía lúpica estadio V. Depósito de amiloide	Candida en fundus gástrico	
2001	Carditis lúpica	56		Fibrosis intersticial extensa. Áreas de con fibrosis activas. Macrófagos cargados con BAAR.	Grave miocarditis con dilatación Cicatrices miocárdicas disperesas, pequeñas. Con regiones necróticas infiltradas de PMN, con fagocitosis de fibrillas. Principalmente en VI. Calcificación submitral.		Esteatosis de burbuja., con focos de esteatonecrosis. Hemorragias centrolobulillares con acumulos linfocitarios.	NTIA. Nefritis tipo II inactiva. Acumulos linfocitarios suprarrenales.	M. tuberculosis	
2005	Coagulación intravascular diseminada	36		Daño alveolar difuso, Trombosis múltiples	Isquemia subepicárdica. Trombosis múltiple	Hiperplasia intimal	Trombosis múltiples en pancreas	Trombosis múltiples	Citrobacter freundii	
2007	HTAP	50	Discreta gliosis y pérdida neuronal en hipocampo.	Hipertension pulmonar, con cambios plexiformes, grado IV-V de Heath-Edwards. Hemosiderina alveolar. Neumonitis	Dilatación e hipertrofia de VD. Pleuropericarditis.		Hepatitis aguda con extensas áreas de necrosis en puentes. Congestión pasiva hepática. Numerosos complejos de von Meyenburg.			Sialoadenitis crónica. Grasa parada alrededor de suprarrenales.

				intersticial linfocitaria multifocal.					
1997	HTAP	28	Teleangiectasias en sustancia blanca de lóbulo frontal.	Lesiones venooclusivas pulmonares y hemangiomatosis capilar pulmonar en tabiques, bronquios, tejido subpleural y adventicia vascular. Arteriolas con hiperplasia concéntrica notable sugestiva de HTAP moderada. Hemosiderosis moderada intraalveolar.	VD dilatado e hipertrofia de 5mm.				Inicio de LES 10 años antes.
2012	Insuficiencia renal	72		Nódulos con centro de tejido necrótico rodeado por empalizada histiocitaria con componente granulocítico puntualmente abscesificante sin evidenciarse patógeno (nódulo reumatoideo). Engrosamiento de paredes vasculares pulmonares sin proliferación intimal.	VI hipertrófico. Fibrosis intramiocárdica sin datos de isquemia ni infiltración leucocitaria. Nucleomegalias y desorganización de fibras miocárdicas. Fibrosis epicárdica			Múltiples glomérulos con engrosamiento de membrana basal, sin incremento de celularidad ni matriz mesangial. Algunos glomérulos con esclerosis global. Tubulointersticio normal. Proliferación fibrointimal no inflamatoria y sin depósito de amiloide.	
2009	Isquemia mesentérica	77		Focos de hemorragia y edema intraalveolar, con depósito incipiente fibrinoide.	Fibrosis subepicárdica con infiltración adiposa, y algunas zonas de sangrado reciente sugerentes de		Pseudoaneurisma aortico que diseca AMS y TC, y ocluye AMI. Lo que determina Isquemia mesentérica extensa. Hepatitis	Nefroangioesclerosis. Atrofia tubular. Esclerosis glomerular focal. Engrosamiento de la intima, con depósito de material	Pseudoaneurisma de aorta que engloba AMS y Tronco celiaco, con focos groseros de calcificación y

				Engrosamiento hialino de la media de vasos arteriales, sin evidencia de infiltrado, necrosis ni amiloide.	isquemia aguda. Lesion verrugosa mitral 2,5 cm con infiltracion fibrovascular, colagenización einfiltrado PMN. Derrame pericárdico 10cc.		isquémica (transmural de ID, parcial gastrica, y focos de Col.Isq). Hemorragia gástrica de 800cc. Pateatitis hemorrágica y adiponecrosis.	fibrinoide, no amiloidotico.		trombosis e infiltrado inflamatorio crónico. TC con aterosclerosis y trombosis parcialmente organizada, AMS con cambios similares y compromiso luminal del 95%. Ateromatosis generalizada.
2002	Linfoma anaplásico - Shock séptico	57	Colonias bacterianas con parcial oclusión por material trombótico incipiente.	Áreas de edema, hemorragia e inflamación intraalveolar por neutrófilos y macrófagos con numerosísimos bacilos (E. coli) muy extensos en el pulmón izquierdo. Areas de fibrosis peribronquial. Áreas de displasia de mucosa bronquial.	Cardiomiopatía vacuolar por Adriamicina: Vacuolización de sarcoplasma miofibrilares con notable hipertrofia de las mismas y con ello hipertrofia biventricular. No infiltracion leucocitaria. Pericarditis fibrinosa.		Displasias celulares numerosas e intensas en las criptas glandulares con atrofia mucosa del intestino delgado. En el colon hay numerosos macrófagos en la lámina propia muchos de ellos pigmentados. Páncreas con infiltración adiposa.	Extensas áreas intersticiales de fibrosis y atrofia tubular con amplia "tiroidización". Glomérulos con hipertrofia mesangial moderada difusa	Shock séptico por E. coli. Candida.	Hipoplasia de MO. Múltiples cadenas ganglionares con linfoma de células grandes anaplásicas, con áreas de necrosis. También en bazo y pulmón. Epiglotitis por C. albicans que necrosan corion de la mucosa. Displasias celulares múltiples (suprarrenales, bronquios, colon)
2005	Miocardopatía	56		Fibroantracosis con cristales de sílice. Hemosiderosis. Capilaritis con hemorragia y edema intraalveolar con membranas hialinas sugestivas de neumonitis. Dos abscesos de 2,5 cms or E. coli. Focos de calcifilaxis de	VI dilatado y con hipertrofia asimétrica. Fibrosis subendocárdica e intramiocárdica. Areas de hemorragias y necrosis de miofibrillas. Focos de amiloide en paredes arteriales. Coronarias permeables.			Riñones diminutos. Hialinosis y esclerosis multifocal glomerular. Suprarrenales con Hipotróficas con depósitos de amiloide AA		Linfadenitis pigmentada con nódulos fibrosos que tienen pigmento antracótico con focos de sílice a través de luz polarizada.

				tabiques. Pleuritis fibrinosa.	Isquemia subendocárdica.					
1999	Infección fúngica invasora	32	Enclavamiento amigdalár. Vasculitis aguda micótica con infartos hemorrágicos sépticos múltiples en cerebelo y troncoencefalo. Ependimitis, plexitis y meningitis micótica.	Bronconeumonía necrosante por candidiasis pulmonar invasiva	Miocardiopatía hemorrágica. Valvulopatía mitral calcificada con fusión de valvas. Pericarditis fibrinosa.			Nefroangioesclerosis	Cándida	
2006	Neuropatía intersticial + proceso infeccioso	60	congestión y proliferación vascular capilar en médula cervical. Aneurisma ACA	Fibrosis difusa, áreas de enfisema. Zonas incipientes con descamación epitelial y membranas hialinas. Hiperplasia de pared vascular.		Oclusión >50% ADA y calcificada; resto con oclusiones <50%.	Gastritis crónica atrofica	NTA extensa. Glomeruloesclerosis difusa. Areas de NTI.	Klebsiella pneumoniae	
2008	SAF catastrófico	33	Infartos cerebrales múltiples, algunos cavitados, sin evidencia de vasculitis asociada.	Hemorragia alveolar sin capilaritis.	Dilatación de VI. Múltiples áreas de fibrosis y otras de necrosis y hemorragia. Necrosis fibrinoide endocárdica y subendocárdica en ambos ventrículos, así como en VT y VM. Endocarditis no bacteriana de VT (Libman-Sacks).	Obliteración fibrinosa del 90%. Parcheado linfocitario.	Vasculitis de vaso mediano en colon con infiltrado linfocitario. Páncreas con signos de pancreatitis.	Nefritis lúpica tipo IV-G. Hemorragias en relación con trombos de pequeño y mediano calibre. Calcificaciones difusas.		Vasos de mediano y pequeño calibre de todo el organismo afectados por vasculopatía trombótica (marcada proliferación intimal, obliteración luminal y recanalización, así como calcificación de pared. Necrosis digitales múltiples.

Tabla 77. Descripción de los hallazgos en las necropsias

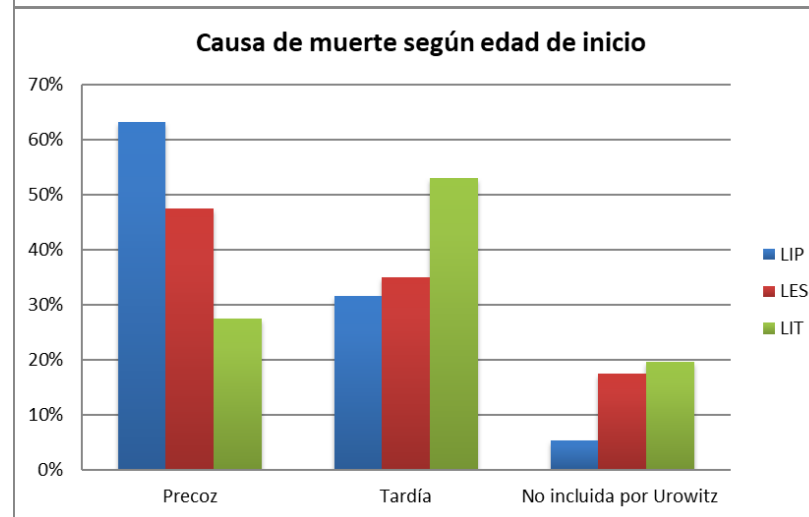
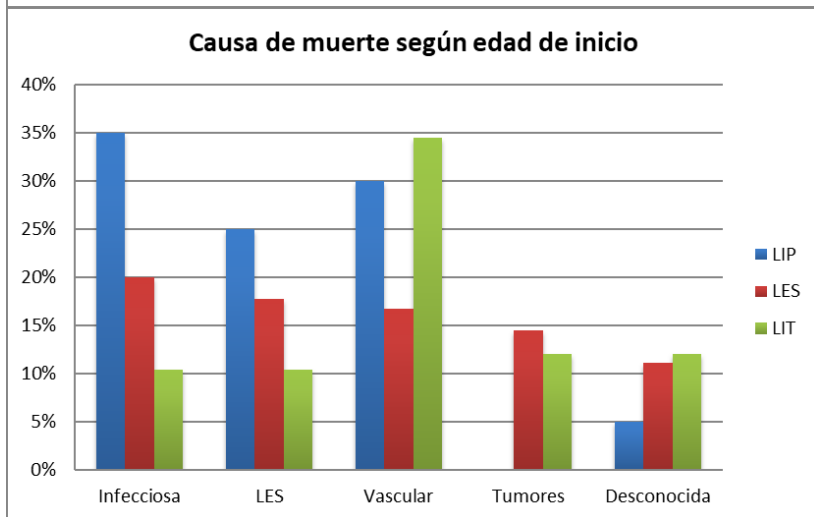
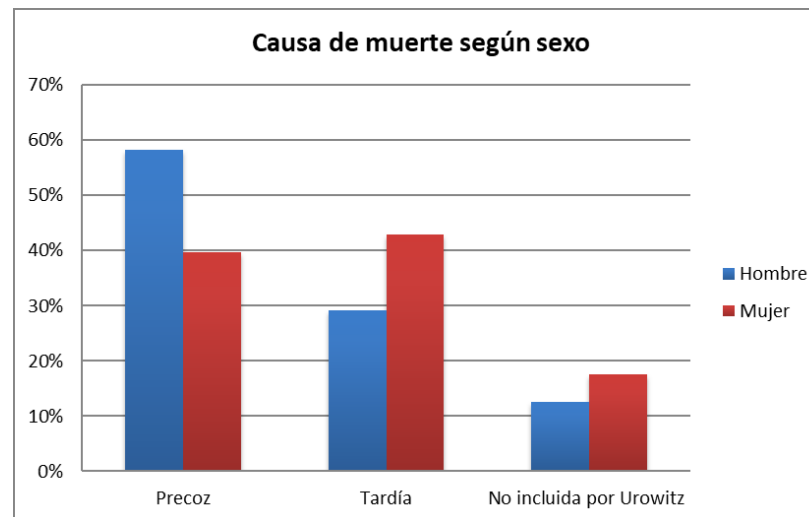
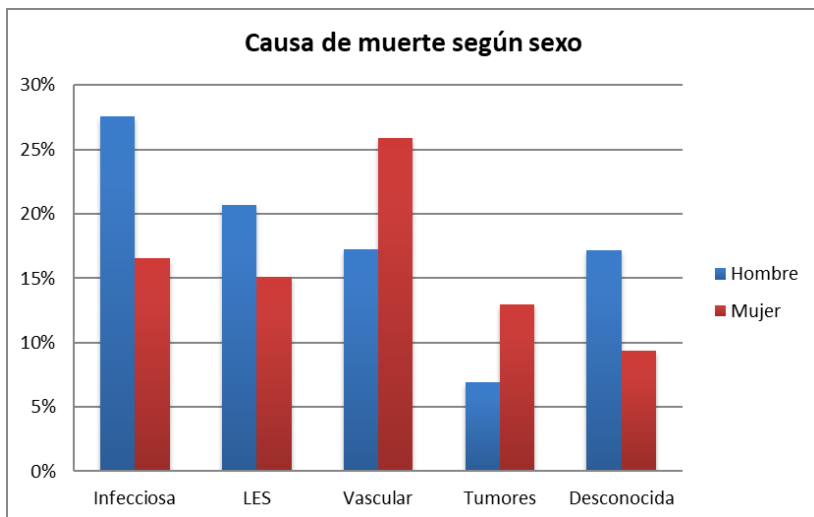


Ilustración 25. Causas de muerte según sexo y edad de inicio. Se presentan los principales grupos de enfermedades (por las particularidades que presentan la HTAP se ha excluido de la patología vascular.) sobre el total de muertes (168), y según la clasificación clásica de Urowitz sobre el total de muertes conocidas (N=150) incluyendo en precoces actividad lúpica (y HTAP) e infecciones y en las tardías resto de vasculares y neoplásicas.

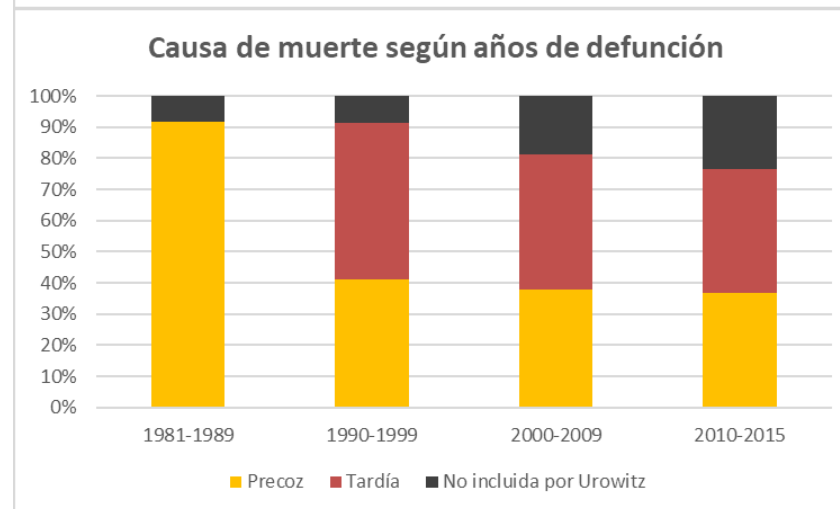
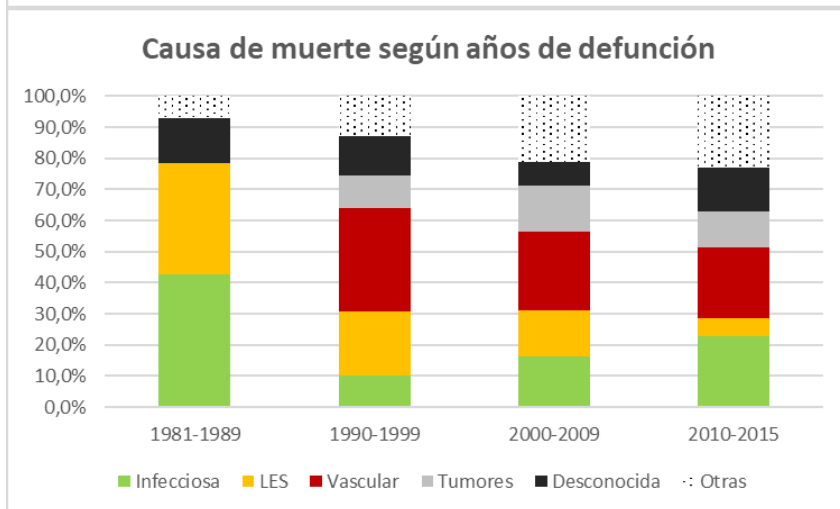
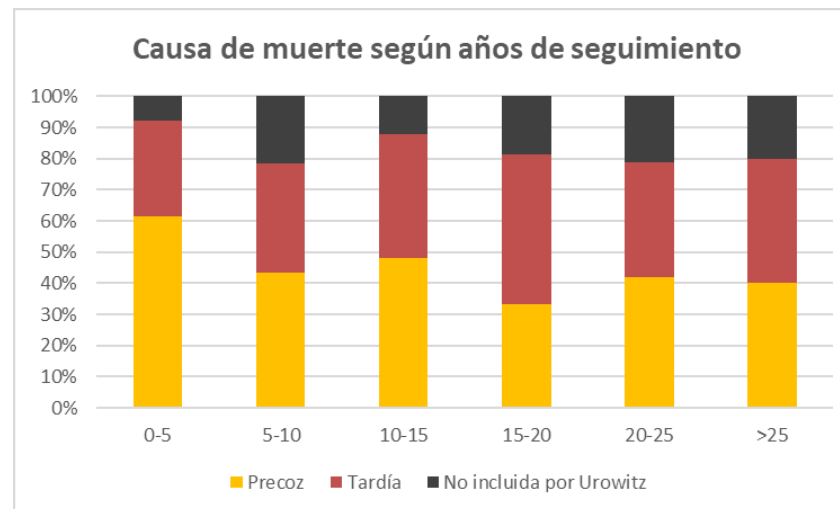
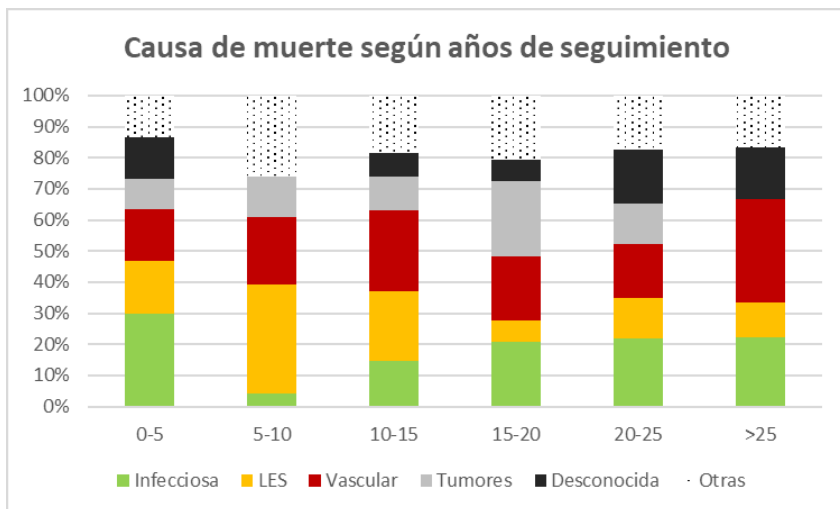


Ilustración 26. Causas de muerte según sexo y edad de inicio. Se presentan los principales grupos de enfermedades (por las particularidades que presentan la HTAP se ha excluido de la patología vascular.) sobre el total de muertes (168), y según la clasificación clásica de Urowitz sobre el total de muertes conocidas (N=150) incluyendo en precoces actividad lúpica (y HTAP) e infecciones y en las tardías resto de vasculares y neoplásicas.

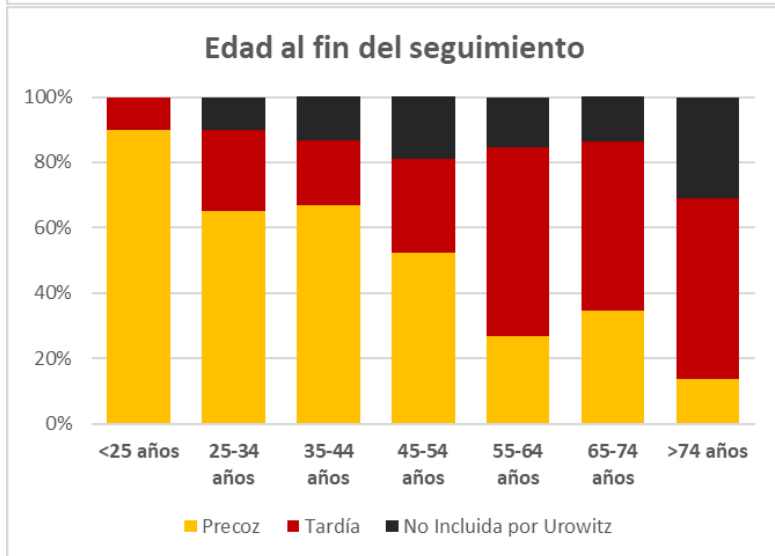
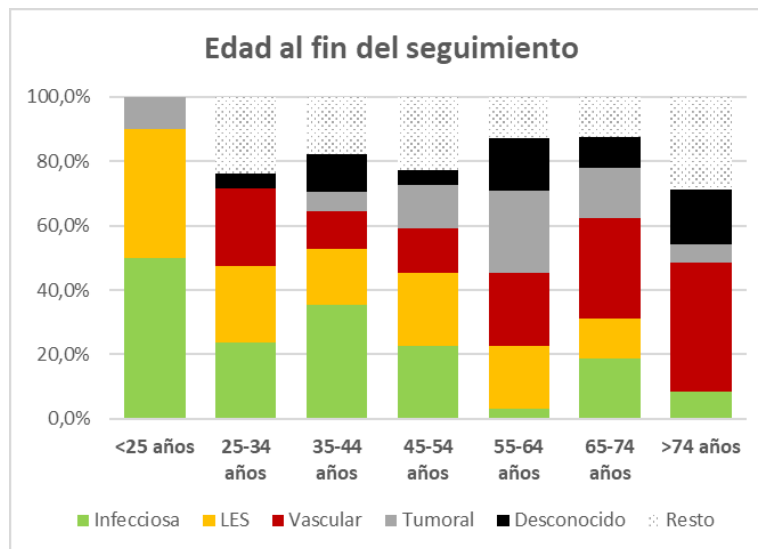
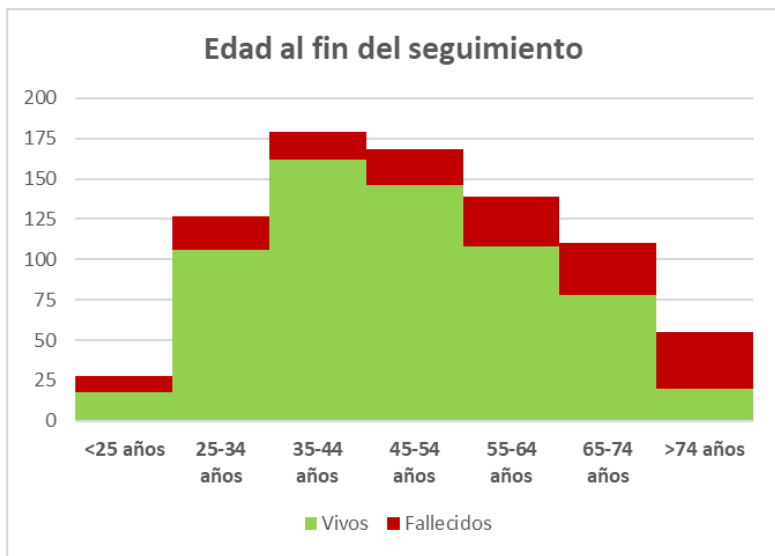


Ilustración 27. Edad al fin del seguimiento y estado absoluto en números absolutos, proporción de muertes según causa de muerte, y de entre las muertes por causa conocida según causas de muerte precoz y tardía según Urowitz.

	Cohorte	Región	Andalucía	España
Infecciosas*	20,7%	4,0%	4,1%	4,2%
LES	18%	<0,1	<0,1	<0,1
Tumores	13,3%	24,8%	23,8%	25,5%
• Hematológicos	2,7%	1,7%	1,6%	1,8%
• Sólidos	10,7%	23,1%	22,2%	23,8%
Aparato circulatorio	31,3%	40,5%	38,6%	36,5%
• Total cardiaca	25,3%	23,9%	22,8%	22,3%
○ C. isquémica	8%	11,9%	11,0%	10,0%
○ C. pulmonar	6%	0,9%	1,0%	1,0%
• Cerebrovascular	2,7%	13,1%	12,2%	10,8%
• Enfermedad de otras arterias	3,3%	2,3%	2,3%	2,5%
Aparato respiratorio**	2,7%	9,4%	10,3%	10,3%
• EPOC	2%	3,7%	4,4%	4,2%
Aparato digestivo	6%	5,6%	5,9%	5,3%
Aparato genitourinario	2,7%	2,0%	2,3%	2,3%
Causas externas	1,8%	3,9%	4,3%	4,6%
• Suicidio	0%	0,9%	1,1%	0,9%
TOTAL	150	901.478	2.079.167	12.361.409

Tabla 78. Se muestra el porcentaje de muertes sobre el total comparado con las principales áreas geográficas y para el periodo en estudio. Bajo el epígrafe "Región" se han recogido la media ponderada por provincias según el número de pacientes de la cohorte. *Se han agrupado el capítulo "Enfermedades infecciosas" las secciones otras infecciones recogidas en otras secciones del CIE tal y como se describe en material y métodos. **Se han excluido las neumonías que se han contabilizado previamente.

Tasas de mortalidad sin ajustar

La tasa de mortalidad sin ajustar globalmente fue de 11,5 (IC95 9,9-13,4) defunciones por 1.000 pacientes-años, si bien se mantuvo en torno 5 por 1.000 casos en los menores de 50 años. La tasa sin ajustar fue de 19,3 (IC95 13,5-27,6) por 1.000 personas-año para los hombres y 10,7 (IC95 9,1-12,6) por 1.000 personas año para las mujeres. Las tasas de mortalidad de los hombres fueron mayores, solo siendo superadas por las mujeres a partir de los 65 años (Ilustración 28)

Cuando se valoran las tasas de mortalidad por los grandes grupos descritos por Urowitz, se observan tasas de mortalidad superiores de las causas precoces hasta los 55 años, momento a partir del cual se incrementan pronunciadamente las causas tardías. Si se valoran dichas tasas a lo largo del seguimiento, no se observa un claro predominio de ninguna de las dos. En todo caso, un repunte hacia la quincena, que parece producirse en la población más añosa, pues en los que debutan antes de los 30 años de edad, no se presenta un pico de mortalidad tardía (Ilustración 29).

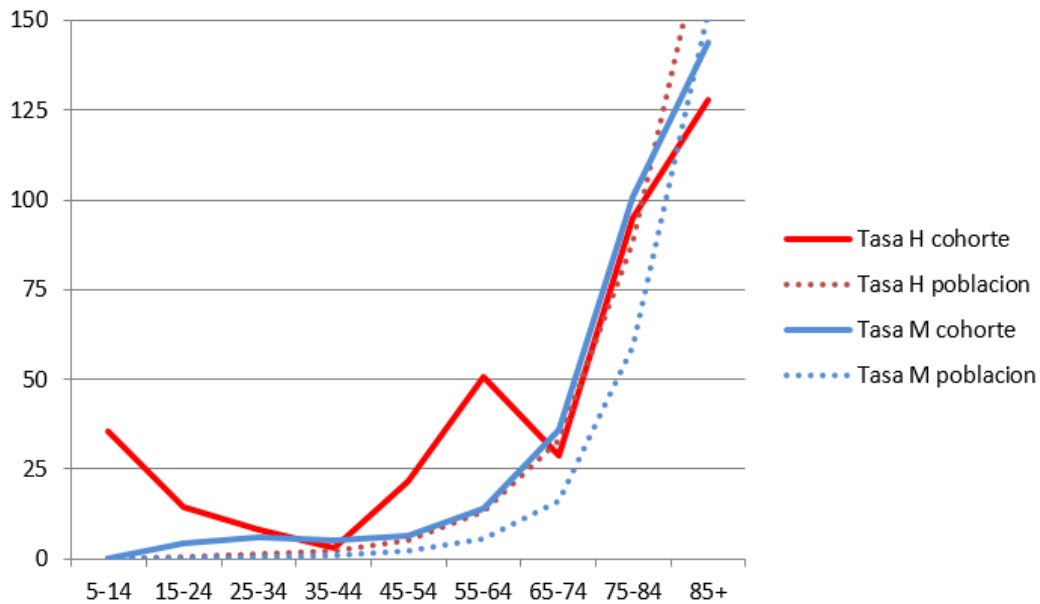


Ilustración 28. Tasas de mortalidad por sexo y tramos de edad

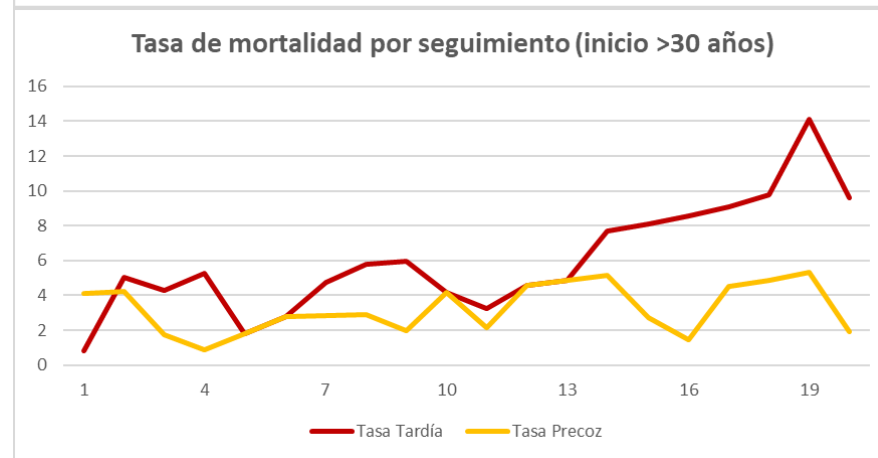
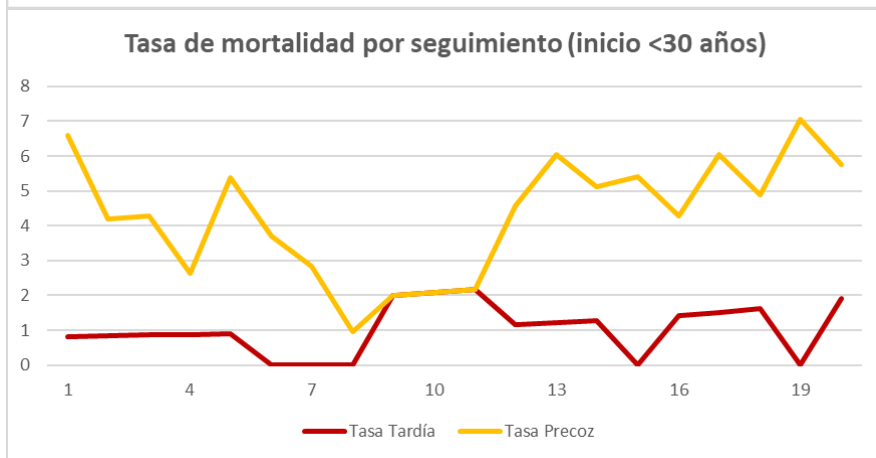
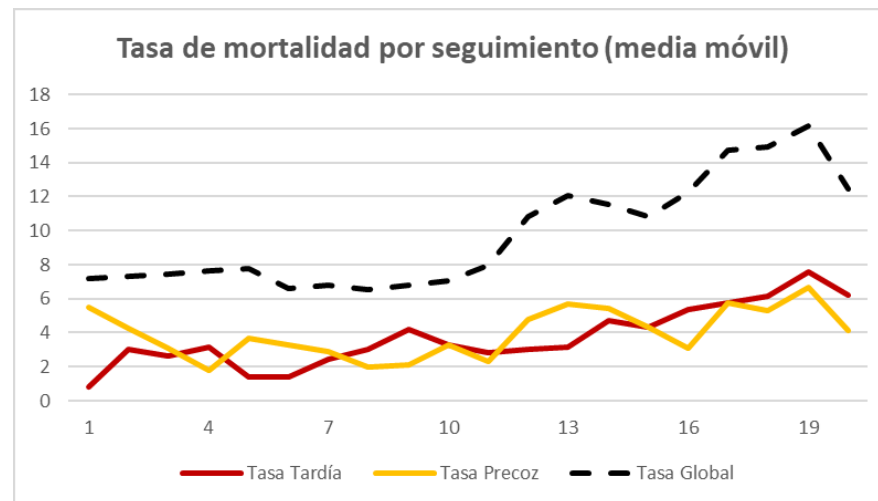
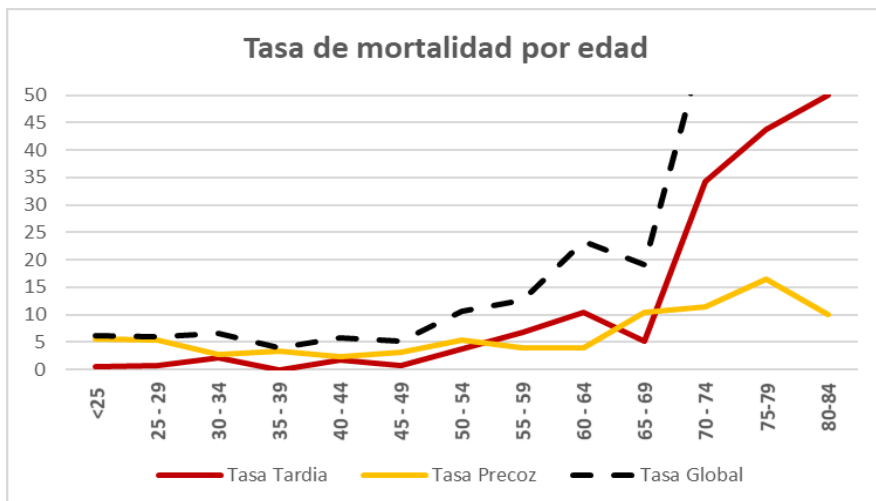


Ilustración 29. Tasas de mortalidad por causa, según edad y tiempo de seguimiento

Razón de mortalidad Estandarizada

Se realizó el cálculo de las RME ajustadas por sexo y quinquenio de edad, usando para el cálculo de muertes esperadas los datos del INE hasta 2014 (último disponible). Se observó globalmente una RME de 3,24 (IC95 2,77-3,77), siendo en los hombres de 2,53 (1,69-3,63), algo menor -aunque no significativo- que en las mujeres que fue de 3,45 (2,89-4,07), tal y como se presenta en la Tabla 79.

	Personas-año	Muertes obs.	Muertes esp.	RME
Mujeres	12.828,6	137	39,76	3,45 (2,89-4,07)
Hombre	1.506,4	29	11,48	2,53 (1,69-3,63)
Global	14.335	166	51,24	3,24 (2,77-3,77)

Tabla 79. Se muestran las personas-año, muertes observadas y esperadas y RME. El número de personas-años y muertes observadas es menor al descrito previamente, pues se ha tenido que ajustar el seguimiento hasta el 2014 al ser el último año disponible en el INE en el momento de realizar los cálculos.

En el caso de los pacientes provenientes solo de los distritos de Sevilla y municipios que corresponden a su área sanitaria, la RME cae hasta 2,44 (IC95 1,84-3,17), mientras que en los pacientes no correspondientes a su área sanitaria la RME fue significativamente más elevada, ascendiendo hasta a 3,89 (IC95 3,19-4,68). Esto determina que en la población de Sevilla provincia las RME fueron menores, siendo en las mujeres de 3,11 (IC95 2,55-3,75) y en los hombres de 1,61 (IC95 0,93-2,57), mientras que de forma global en otras provincias la RME ascendiera por encima de 5 (Tabla 80)

	Muertes observadas	Muertes esperadas	RME (IC95)
Andalucía	144	47,57	3,03 (2,55-3,56)
Sevilla	124	45,04	2,75 (2,29-3,28)
A. Área básica	56	22,93	2,44 (1,84-3,17)
B. Resto Sevilla	68	22,11	3,08 (2,39-3,90)
Huelva	9	1,78	5,06 (2,31-9,60)
Cádiz	8	0,99	8,08 (3,48-15,92)
Fuera de Andalucía	21	2,98	7,05 (4,36-10,77)

Tabla 80. RME según procedencia del paciente ajustado por sexo y quinquenio de edad usando los datos correspondientes Andalucía o a la provincia de procedencia, según procediera.

El tamaño del municipio de procedencia no implicaba grandes cambios en la RME, observándose la RME mayor en los procedentes de municipios de 30 y 100 mil habitantes, seguido de los de muy pequeño tamaño, aunque en este último caso el intervalo de confianza incluía el 1. En el lado opuesto, el menor RME se observó en los municipios de más de 100.000 habitantes, pero hay que tener en cuenta que la mayoría de ellos proceden del municipio de Sevilla, de distritos en los que la unidad era de referencia (Tabla 81).

Tamaño población	Muertes observadas	Muertes esperadas	RME
<2000 hab.	3	0,82	3,64 (0,73-10,6)
2.000-10.000 hab.	27	8,92	3,03 (1,99-4,40)
10.000-30.000 hab.	26	8,41	3,09 (2,02-4,53)
30.000-100.000 hab.	14	3,22	4,25 (2,38-7,30)
> 100.000 hab.	76	26,81	2,83 (2,23-3,55)

Tabla 81. RME según procedencia del paciente ajustado por sexo y quinquenio de edad.

Si se tiene en cuenta la procedencia de los sujetos, los pacientes que provenían de cuadrículas con una mortalidad superior a la media mostraban una RME 3,61 (IC95 2,99-4,32), mientras los que procedían de áreas de baja mortalidad tuvieron una RME marcadamente menor de 2,15 (IC95 1,48-3,01).

En lo referido a la edad de inicio, se observó un exceso de mortalidad entre los LIP muy manifiesto, con una mortalidad más de diez veces la población general en ambos sexos, siendo el único grupo en el que dicha RME era ligeramente superior en los hombres, si bien de forma no significativa (Tabla 82). En los pacientes que debutaron en las edades intermedias de la vida, la RME siguió siendo manifiestamente elevada con una RME de 4,34 (IC95 3,48-5,34), mientras que en los LIT el exceso de mortalidad era de aproximadamente el doble del de la población general de forma global, no siendo significativamente mayor en el caso de los hombres.

Inicio	RME Mujeres	RME Hombres	RME Global
LIP (<18)	10,84 (6,31-17,35)	13,57 (2,73-39,64)	11,18 (6,82-17,26)
LES 18-50	4,49 (3,52-5,65)	3,75 (2,14-6,08)	4,34 (3,48-5,34)
LIT (>50)	2,14 (1,57-2,85)	1,45 (0,69-2,67)	1,97 (1,49-2,56)

Tabla 82. RME según edad de inicio

Si se valora la edad, se observa que el exceso de mortalidad es muy marcado en las edades más tempranas de la vida, siendo más de diez veces superior en los menores de 35 años y declinando rápidamente desde esa edad, si bien a la edad de 65 años siguen presentando el doble de riesgo de muerte que la población general.

Igualmente se observa un exceso de mortalidad durante los primeros años de seguimiento. Así, en los dos primeros años el exceso de mortalidad es $\approx 4,6$ veces el de la población general, tendiendo a la normalización a partir de los 15 años de seguimiento. En la pequeña proporción de pacientes que sobrepasan los 30 años de evolución parece existir un repunte de la RME hasta 1,75 la población general (Tabla 83 e Ilustración 30)

RME	<5 a	5-9 a	10-14 a	15-19 a	20-24 a	25-29 a	> 30 a
Mujeres	3,33	1,93	1,19	1,09	1,01	0,97	1,90
Hombres	3,25	0,61	1,11	0,95	0,42	0,90	1,06
Global	3,31	1,52	1,17	1,06	0,90	0,96	1,75

Tabla 83. RME según tiempo de evolución.

Con respecto a la NL, se asoció con un peor pronóstico. Así, en los pacientes que la presentaban el exceso de riesgo de mortalidad era cerca de 5 veces el de la población general entre los pacientes con NL (menos en el caso de los hombres), mientras que este exceso caía de forma significativa, a la mitad, entre los que no tenían NL. Además, estas diferencias aumentaban en edades más tempranas, donde el exceso de mortalidad entre los pacientes con NL es prácticamente tres veces superior al de los pacientes sin afectación renal (Tabla 84, Ilustración 30 e Ilustración 31). Dado que la biopsia renal no se realizó por protocolo, sino solo, en casos graves y pediátricos los datos referentes a la histología son parciales y seleccionados hacia formas más graves. En ellos los pacientes con NL tipo III presentaban una RME de 4,33 (IC95 1,17-11,11), los NL tipo III/IV o IV una RME de 11,02 (IC95 7,91-14,95) y, por último, los NL tipo V una de 6,03 (IC95 1,21-17,61).

RME	Mujeres	Hombres	Global
Sin NL	2,64 (2,06-3,32)	1,68 (0,81-3,09)	2,46 (1,96-3,05)
Con NL	5,34 (4,11-6,82)	3,49 (2,1-5,45)	4,76 (3,79-5,90)

Tabla 84. RME ajustada por quinquenio y sexo, según presentara NL o no.

Cuando se valora la RME por causa de muerte de los grandes grupos las enfermedades infecciosas presentan el exceso de riesgo más marcado con una RME de 12,7 (IC95 8,63-18,03), muy superior a las demás. Le siguen las muertes vasculares, que muestran un exceso de mortalidad cercano a 2,5 veces el de la población general. Por el contrario, no se observó un exceso de mortalidad significativa por causas neoplásicas (si bien en el caso de las hematológicas fue superior). Las muertes de causa genitourinarias tendieron a ser superiores a la población general rozando la significación. La mortalidad derivada de la actividad lúpica no puede ser, lógicamente, valorada por este método.

	Observado	Esperado	RME
Vascular*	40	16,83	2,38 (IC95 1,7-3,24)
• Cardiaca	28	10,46	2,68 (IC95 1,78-3,87)
▪ C. Isquémica	12	5,07	2,36 (IC95 1,22-4,13)
▪ Insuficiencia Cardiaca	12	2,44	4,92 (IC95 2,54-8,64)
▪ CI + ICC	24	7,51	3,20 (IC95 2,05-4,75)
• Ictus (ambos)	4	4,1	0,98 (IC95 0,26-2,50)
• Aneurisma aorta	3	0,16	19,11 (IC95 3,84-55,85)
• Trombosis arteriales	2	0,04	46,01 (IC95 5,17-166,10)
Circulación pulmonar	9	0,49	18,39 (IC95 8,39-34,91)
Digestivo	9	3,08	2,91 (IC95 1,33-5,54)
• Isquemia Mesentérica	4	0,34	11,63 (IC95 3,13-29,76)
• Pancreatitis	2	0,25	8,03 (IC95 0,9-28,97)
• Hepatitis y Cirrosis	2	2,19	0,91 (IC95 0,11-3,30)
Infeccioso	31	2,44	12,70 (IC95 8,63-18,03)
Tumoral	20	17,55	1,14 (0,70-1,76)
• Hematológicos	4	1,45	2,77 (0,74-7,09)
Respiratorio (sin infeccioso)	4	3,71	1,08 (IC95 0,29-2,76)
Genitourinarias	4	1,10	3,64 (IC95 0,99-9,33)

Tabla 85. RME por causa de muerte ajustado por sexo y quinquenio. Se resaltan aquellas significativamente superiores a lo esperado. *Se han excluido las HTAP por ser su fisiopatología diferente y tener entidad propia en la enfermedad; si se contabilizan dentro de las vasculares la RME sería de 2,66 (IC95 1,94-3,54).

Con respecto a las muertes de causa vascular, los pacientes mostraron un exceso de mortalidad cardiaca unas 3 veces superior a de la población general, mientras que no se observaron diferencias en el caso de las muertes de causa cerebrovascular. Destaca el exceso de mortalidad por otra patología arterial (disecciones y roturas aórticas e isquemias arteriales de miembros), que conjuntamente muestran un exceso de mortalidad de 25 veces la población general. Igualmente elevada es la RME derivada de la patología de la circulación pulmonar, principalmente a expensas de los casos de HTAP que doblan a las muertes por TEP. Reseñar que casi un tercio se produjo en pacientes con un SAF. Ello determina que la mortalidad vascular en el grupo de los pacientes con SAF ascienda a 5,17 (IC95 2,67-9,03). La presencia de AAF sin

diagnóstico previo de SAF se asoció con una RME de 2,39 (IC95 1,27-4,08), mientras que en aquellos que no lo presentaban, la RME de causa vascular caía a 1,93 (IC95 1,28-2,79). En el caso de los pacientes con afectación renal, la RME vascular ascendió a 4,30 (IC95 2,50-6,88), siendo aún más pronunciada si valoramos solo la mortalidad por cardiopatía isquémica que ascendía a 7,28 (IC95 3,14-14,35).

De las causas digestivas, cabe destacar la elevada mortalidad por isquemia mesentérica que mostró una RME más de 10 veces superior, en la misma dirección que la patología aórtica y ileofemoral. Las pancreatitis tendieron a un exceso de mortalidad, pero no llegaron a la significación.

Si se valora por diferentes intervalos de edad (Ilustración 31), se observa un evidente exceso de mortalidad en edades tempranas. Así entre los 15-45 años se observa un exceso de mortalidad varias decenas de veces superior al de la población general, mientras que las muertes vasculares determinan una RME ≈ 10 de forma más o menos estable. Tras esta edad, las RME caen de forma marcada, si bien la mortalidad infecciosa siempre es acentuadamente superior a la de la población general. Tanto las RME de causa infecciosa como la vascular son superiores en los pacientes con NL, especialmente en edades más precoces (Ilustración 32)

También se observaron algunas otras diferencias en otras variables clínicas y demográficas. Así, los hombres mostraron una RME discretamente superior de mortalidad infecciosa, siendo superior la de vascular y neoplasia en las mujeres. Además, aquellos pacientes que procedían de áreas con mortalidad superior a la media andaluza (cuadrículas del IECA) presentaban una RME superior globalmente e infecciosa, siendo ligeramente mayor en el caso de la mortalidad vascular y cáncer. Hallazgos similares se observaron en los pacientes que no procedían del área básica de salud de nuestro centro (Ilustración 32).

Análisis de sensibilidad

En el peor escenario posible, en que todas las pérdidas representasen muertes, la RME global ascendería a 4,27 (IC95 3,73-4,88); en las mujeres a 4,60 (IC95 3,96-5,32) y de 3,14 (IC95 2,20-4,34) en los hombres.

Por otro lado, si se analizan exclusivamente los pacientes perdidos, una vez establecido su estado vital con los registros de mortalidad, la RME se situó en 2,70 (IC95 1,60-4,27) y fue casi superponible en el caso de las mujeres. Las RME por causas específicas tampoco mostraron grandes cambios. La RME de los pacientes con NL fue 7,23 (IC95 2,90-14,90) para las mujeres y 1,73 (IC95 0,57-4,03) para los hombres (Tabla 86).

	RME (IC95)
Global	2,70 (IC95 1,60-4,27)
• Mujeres	3,53 (IC95 1,88-6,04)
• Hombres	1,68 (IC95 0,54-3,91)
RME Vascular	2,29 (IC95 0,62-5,89)
RME Infecciosa	10,56 (IC95 2,12-30,86)

Tabla 86. RME ajustada por quinquenio y sexo en los pacientes perdidos tras establecer su estado vital por registros nacional y autonómico

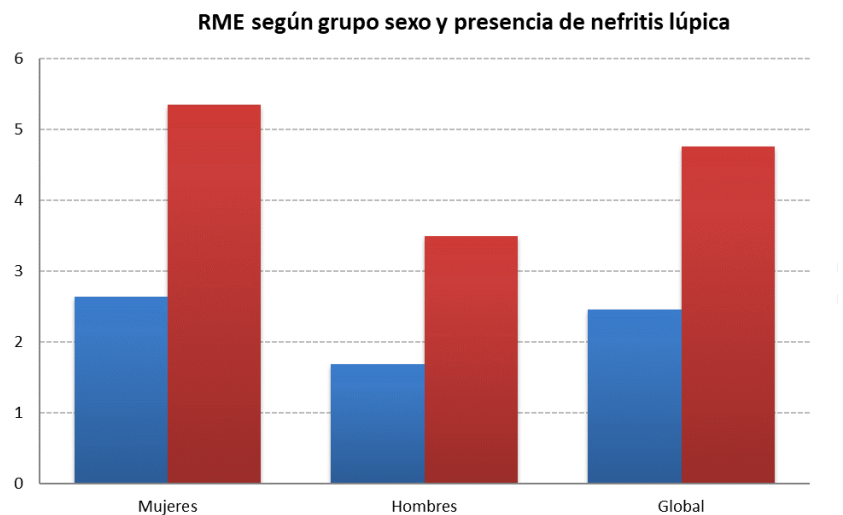
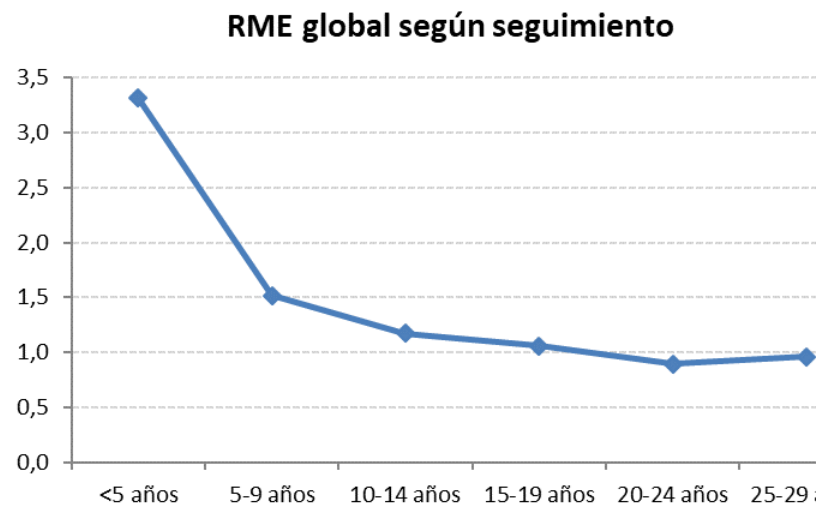
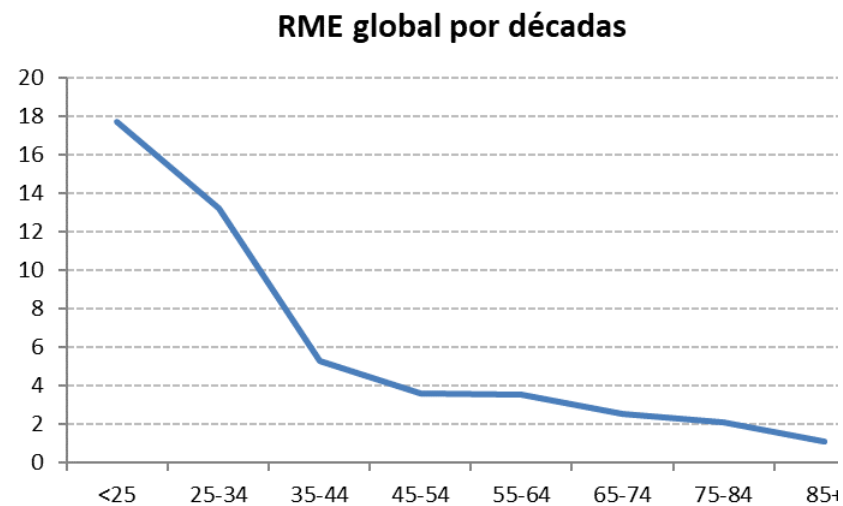
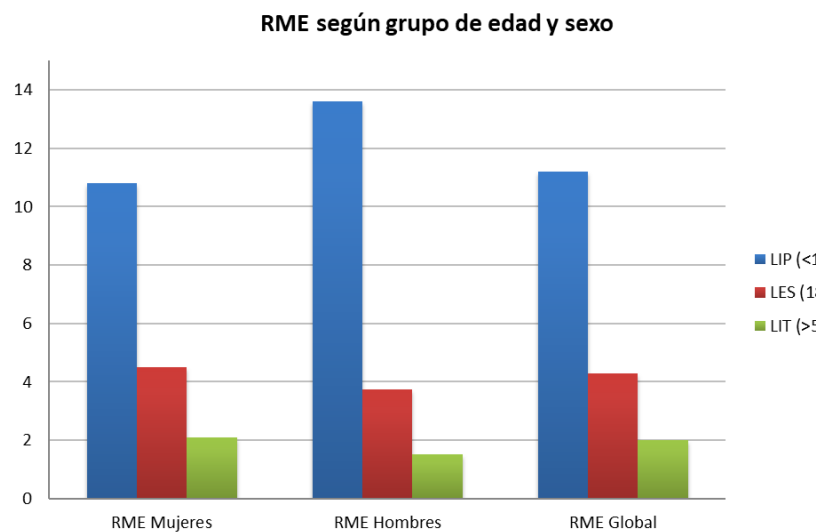


Ilustración 30. RME ajustadas por edad y sexo según edad de inicio, grupos de edad, tiempo de seguimiento y presencia de nefritis lúpica.

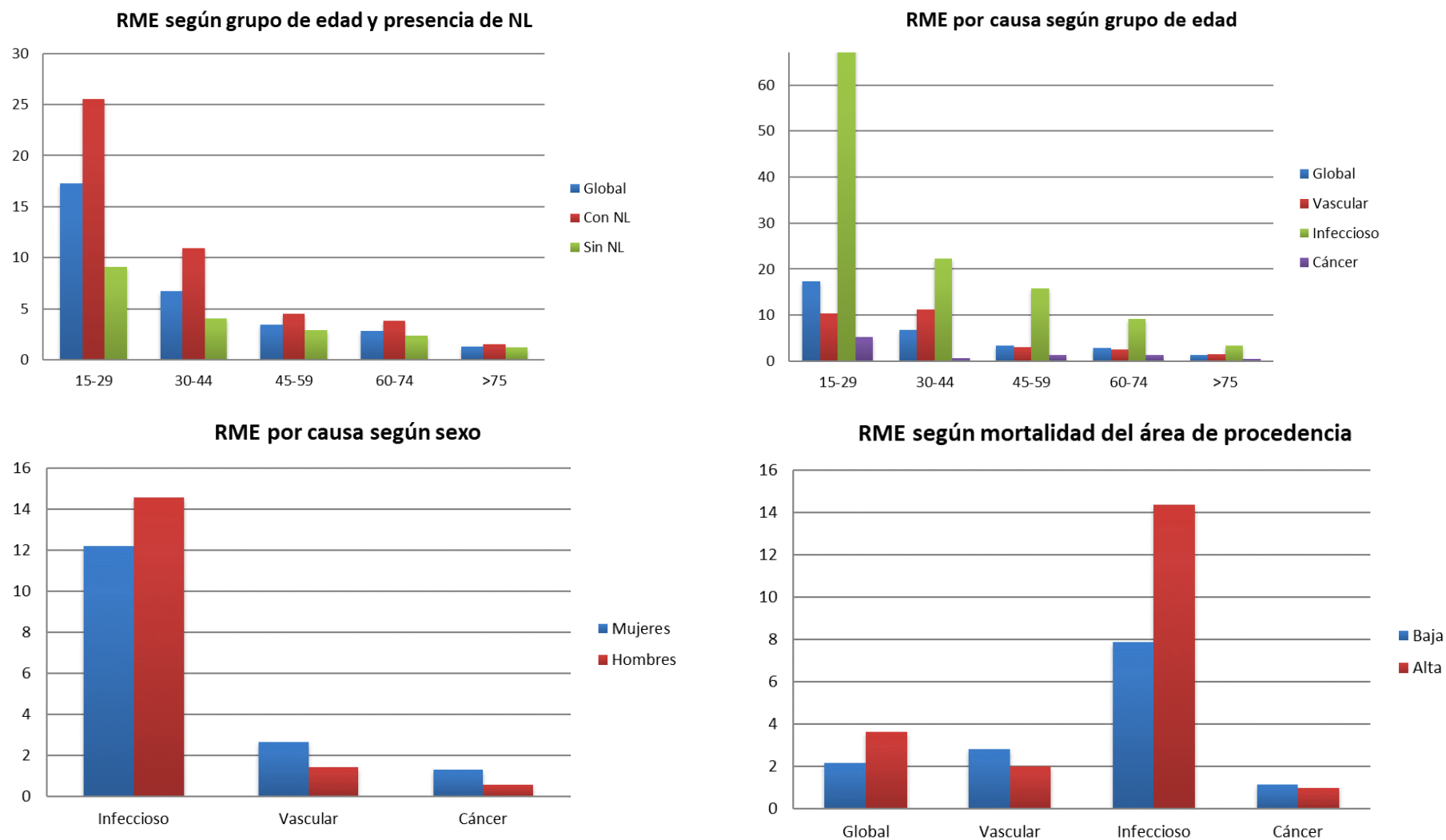
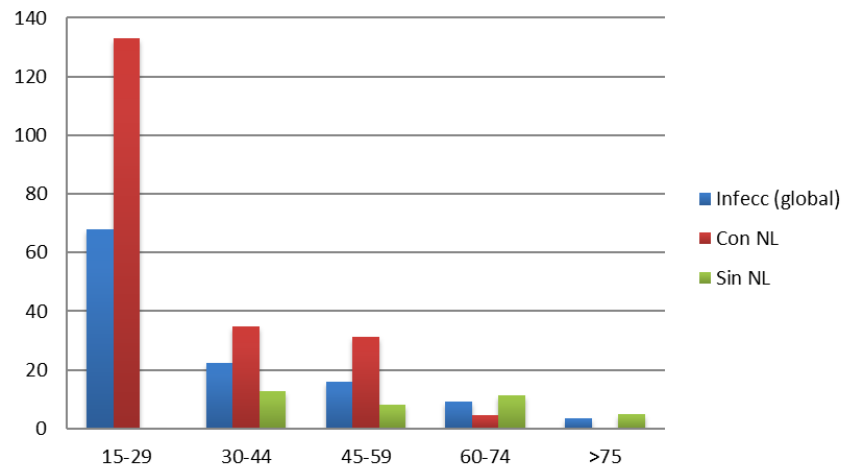
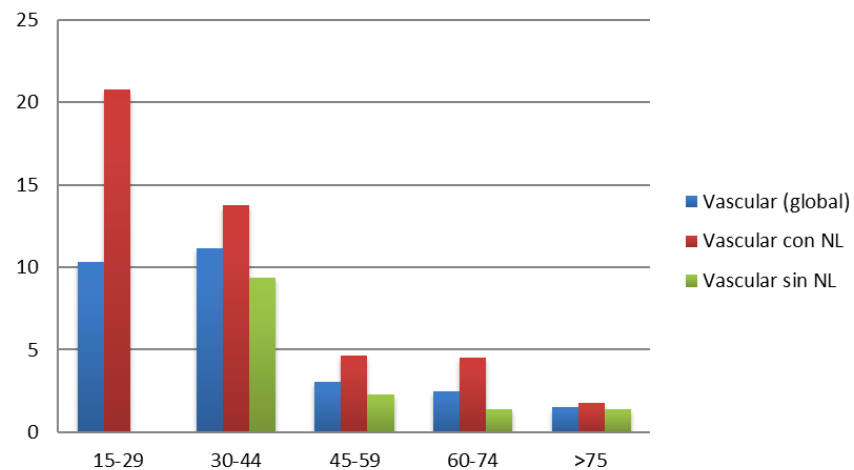


Ilustración 31. RME por grupos de edad y presencia de nefritis lúpica, por causas y grupo de edad, sexo y mortalidad según el área de procedencia

RME infecciosa según grupo de edad y presencia de NL



RME vascular según grupo de edad y presencia de NL



RME por causa según área de sanitaria

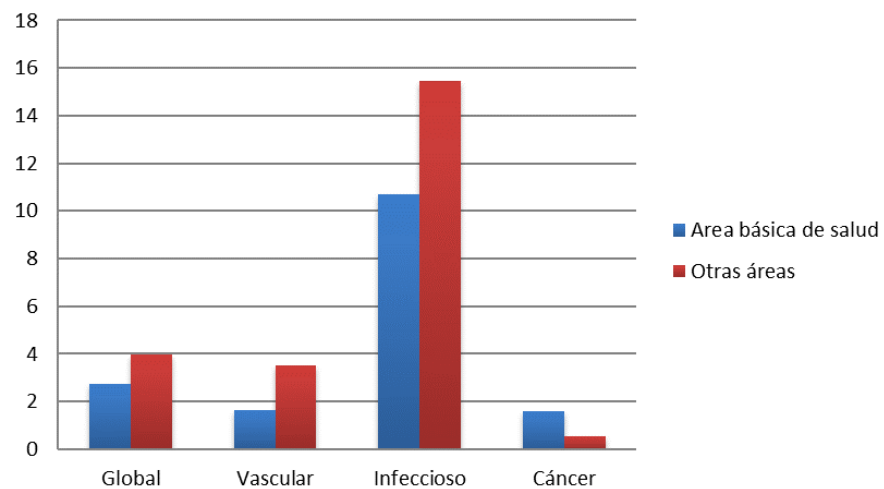


Ilustración 32. RME según área sanitaria y por causa infecciosa y vascular según presentasen o no NL

Años de Vida Potenciales Perdidos

Globalmente, el índice de AVPP se estima en de 343 (IC95 336,1-351,8) por 1.000 personas-años observados cuando se toma como referencia la esperanza de vida esperada. Cuando se usan puntos de corte prefijados como 80 y 60 años, dicho índice cae tal y como se muestra en la Tabla 87.

AVPP / 1.000 personas-año	AVPP	AVPP(80)	AVPP(60)
Hombres	528,9	520,3	257,9
Mujeres	322,1	249,7	115,0
Global	343,8	278,0	129,8

Tabla 87. AVPP según la esperanza de vida esperada en el momento del fallecimiento (ajustados por calendario y sexo según datos del INE) y AVPP hasta los 80 y 60 años

En el caso de los hombres, el índice de AVPP fue entre $\approx 1,5-2,25$ superior al de las mujeres según el punto de corte que se usase, siendo menor en el caso de usar la esperanza de vida al final del seguimiento. Si se valora por la presencia de afectación renal, la AVPP se estima en 499,7 (IC95 486,2 a 512,8) por 1.000 personas-años para los pacientes con NL cayendo a 247,3 (IC95 238,4-256,4) por 1.000 personas-año en el caso de pacientes sin NL.

Con respecto a la causa de muerte, los AVPP medios perdidos fueron muy elevados en el caso de las muertes por HTAP, LES, infecciones y digestivas, todas ellas con pérdidas potenciales por encima de los 30 años. Aproximadamente 25 años para las muertes de causa oncológica y externas. Las causas vasculares aunque muy abundantes, supusieron de media unos AVPP de 16,2 años si se le asignan las muertes súbitas, pues de otro modo descendería a 15,6 años (Ilustración 33)

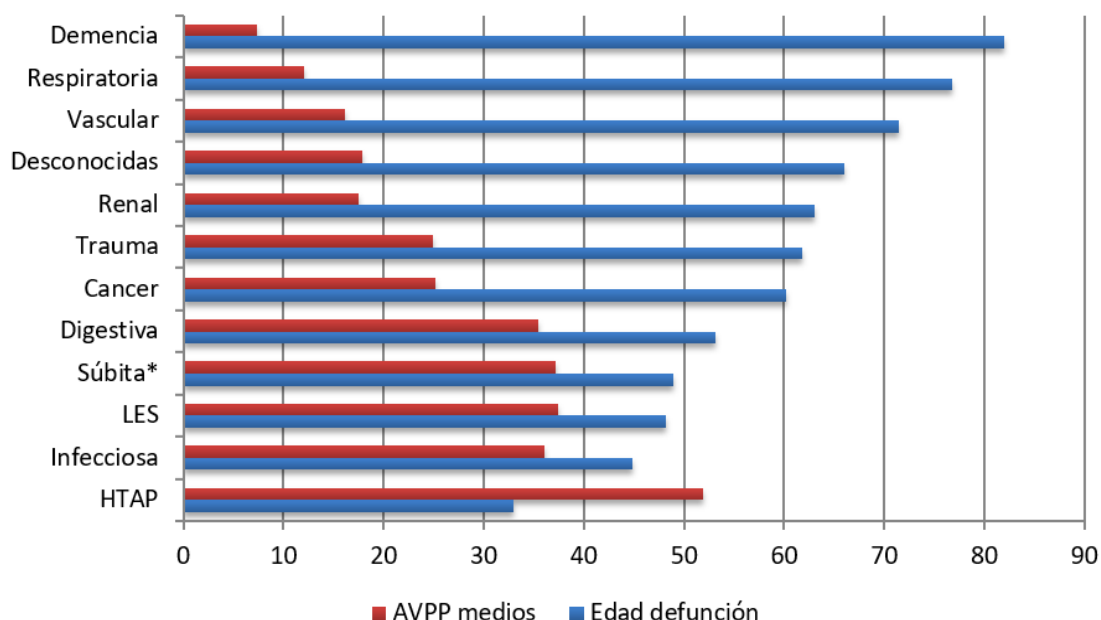


Ilustración 33. Se muestra la edad media de fallecimiento y los AVPP medios según la esperanza de vida esperada por las diferentes patologías. *Súbita se ha incluido en vascular, pero se muestra también su valor aislado.

De acuerdo con lo anterior, se observa que la mortalidad, las defunciones por LES e infecciones implican una mayor pérdida de años de forma global, sobre la cohorte por cada

defunción, que otros grupos de enfermedades. Así las del LES, infecciones 45,8% de los AVPP de la cohorte, frente al 29,7% de las muertes vasculares y oncológicas (Ilustración 34)

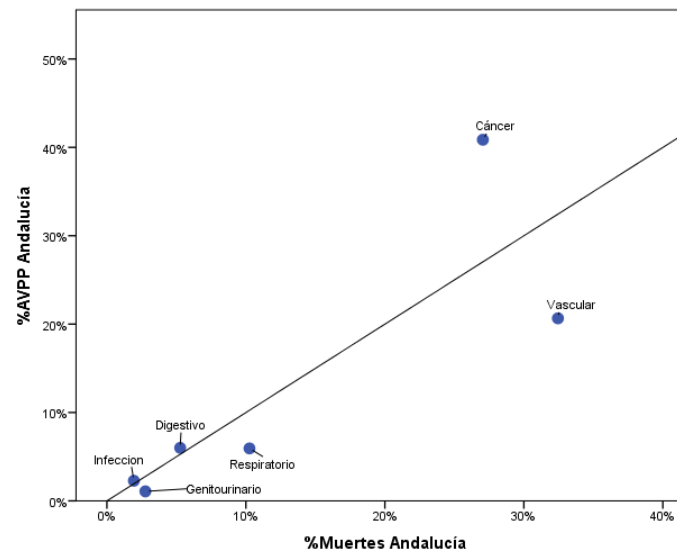
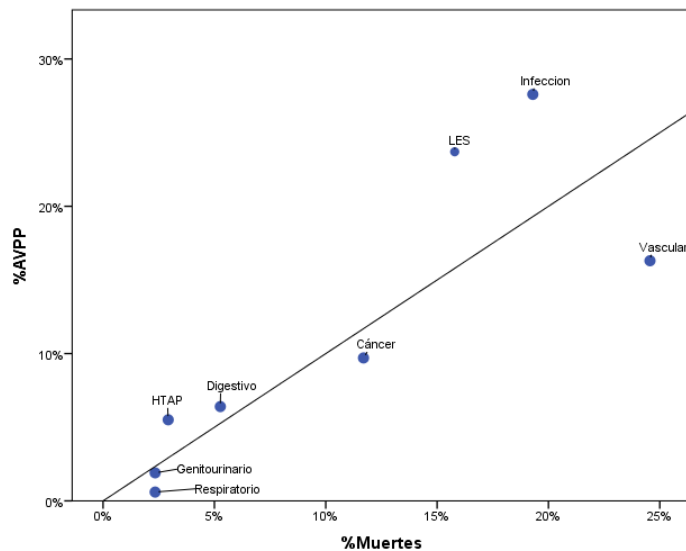
Análisis de sensibilidad

En el peor escenario posible, en el que todos los pacientes perdidos hubieran fallecido en el momento del último contacto, la AVP ascendía a 425,6 años por 1.000 personas-año para AVPP(80) y 185,3 para AVPP(60), lo que supondría un aumento del 30-40% AVPP (Tabla 88).

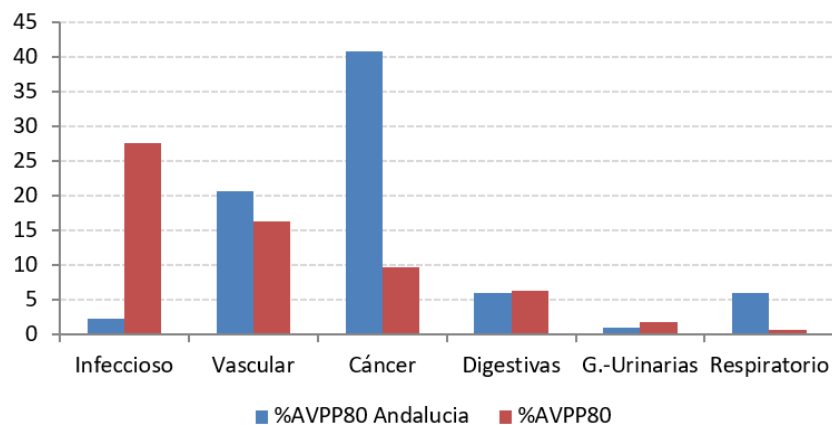
	Tasa (1.000 p-a)	AVPP medios
AVPP(80)	425,6	26,6 (18,8)
AVPP(60)	185,3	11,6 (13,6)

Tabla 88. AVPP para 80 y 60 años, si además de los pacientes fallecidos, todos los pacientes perdidos hubieran fallecido en el último contacto.

Los pacientes perdidos presentaron unos AVPP similares a los observados en otros grupos, sin observarse diferencias significativas.



Porcentaje de AVPP por causa



Media de AVPP por causa

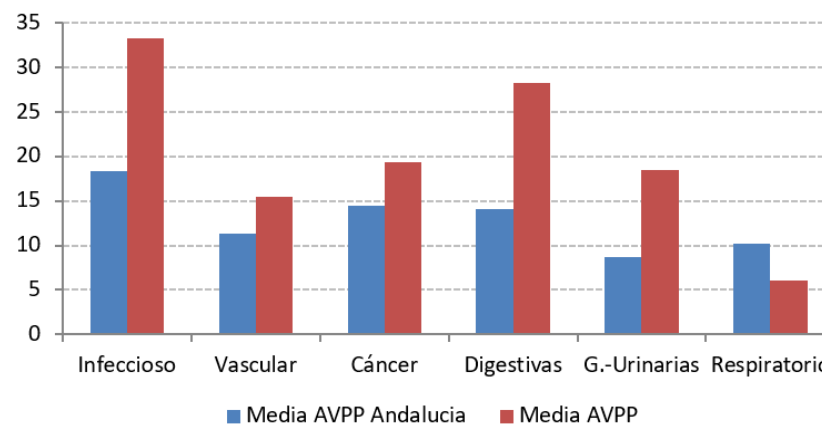


Ilustración 34. Porcentaje de AVPP por causa comparado por porcentaje de muertes en de la Cohorte y en Andalucía, y porcentaje de AVPP por causa en Andalucía y la cohorte, por último media de AVPP por causa en la cohorte y en Andalucía

Factores pronósticos

Para determinar los posibles factores pronósticos independientes se realizó una regresión de Cox, en la que se introdujeron los factores que habían demostrado ser significativos en el análisis univariante. En el modelo final se mostraron como factores de mal pronóstico el sexo masculino, la afectación renal o miocárdica, la anemia hemolítica, la HTAP y la edad de inicio, mientras que el lupus discoide se relacionó con un mejor pronóstico (ver Tabla 89).

Variable	Exp	IC (95)	p
Sexo masculino	2,03	1,34-3,07	0,001
Afectación renal	1,74	1,27-2,39	0,001
Afectación miocárdica lúpica	1,91	1,11-3,26	0,019
Anemia hemolítica	2,25	1,49-3,40	<0,001
Edad de inicio	1,06	1,05-1,07	<0,001
HTAP	4,47	2,10-9,54	<0,001
Lupus discoide	0,60	0,40-0,89	0,010
Neumonitis	1,57	0,94-2,64	0,088

Tabla 89. Se presentan las variables incluidas en el estudio multivariable; se incluyen las significativas y se muestra la última con significación.

DISCUSIÓN

Demografía y características clínicas

Este estudio incluye una gran cohorte de pacientes con LES seguidos durante un largo periodo en un único centro con una población étnicamente homogénea (con un número escaso de pacientes latinos, africanos y romaníes), y con un acceso similar (al tratarse de sanidad gratuita universal). La procedencia de los pacientes está bastante circunscrita geográficamente, procediendo el 90% de un área de algo más de 31.000 km² (aproximadamente como Bélgica) de las provincias de Sevilla, Huelva y Cádiz, a los que se añadiría un pequeño número de pacientes del sur de Extremadura y otras provincias andaluzas. Estas regiones, desde el punto de vista climatológico y ambiental (horas de sol, partículas en suspensión) son bastante similares. Desde el punto de vista socioeconómico, la práctica totalidad de los pacientes proceden de las regiones con el IDH más bajo de España durante gran parte del periodo en estudio (hasta que en 2008 la comunidad de Canarias descendió ligeramente por debajo de Andalucía). Así en 1980 el IDH de Andalucía era de 0,706 y 0,697 respectivamente pasando 0,843 y 0,829 en 2010. Esto contrasta con el 0,871 de España globalmente para ese año o el 0,912 y 0,916 de Madrid y Euskadi. Con afán meramente orientativo, para 2010 el IDH de Andalucía era cercano al de Estonia o Chipre y el de Extremadura se asemejaba razonablemente al de Polonia, en tanto que Madrid y Euskadi igualaban o superaban a Alemania, Dinamarca o Países Bajos. Se ha señalado en múltiples estudios la relación entre el IDH con la mortalidad en muy diversas áreas (infantil, anestésica, VIH, neoplasias, etc.), del mismo modo que se ha sugerido con el LES. Por ello no se puede descartar su influencia en la mortalidad de nuestra cohorte. Además si se tienen en cuenta los índices de desigualdad, las diferencias con el resto de comunidades son aún mayores^{381,601-603}

Como se anticipaba por los datos de la IDH, el triángulo Sevilla-Huelva-Cádiz constituye una de las regiones con mayor mortalidad de España, tal y como se refleja en el *Atlas de Mortalidad en municipios y unidades censales de España 1984-2004*, con un exceso de mortalidad >15% en gran parte de los municipios. Este hecho está determinado por una mayor mortalidad vascular, así como de cáncer traqueo-bronquial, cáncer de vejiga y cirrosis, en todo lo cual posiblemente jueguen algún papel ciertos hábitos prevalentes en esta región como tabaquismo, sedentarismo y obesidad.^{604,605}

Así pues, la mayoría de los pacientes provienen de un medio urbano (desde sus diferentes definiciones), de municipios con rentas medias bajas con respecto al total nacional, y con una mortalidad superior a la media, tanto a nivel municipal como, a menor escala, en las cuadrículas de mortalidad correspondiente a la dirección postal de los pacientes, en la que el 49% de los pacientes andaluces provenían de zonas con una mortalidad superior a la media.^{594,604,606}

Durante el periodo de estudio la inclusión de pacientes se mantuvo constante, y se ha llegado prevalencia estimada para el área básica sanitaria de nuestro centro para 2008 siendo de 41,9 (IC95 36,2-47,5) por 100.000 globalmente y 72,6 (IC95 62,2-83,0) por 100.000 para las mujeres. Como se expuso antes, es una aproximación meramente exploratoria, y no es objeto del presente trabajo el estudio de prevalencia, pues su cálculo estará inevitablemente subestimado al no incluir aquellos pacientes que hayan sido seguidos exclusivamente en otras unidades como nefrología o reumatología, o únicamente por medicina privada. En todo caso, el dato observado, incluso siendo subestimado, es superior al descrito en el noroeste español por

Alonso *et al.* y López *et al.*, que lo situaban en 17,5 y 34,1 respectivamente, pero dentro de lo observado en otras poblaciones mediterráneas de Italia, Grecia o Turquía. Como se introdujo antes, estas diferencias pueden estar en relación con la metodología del estudio, pero también con diferencias ambientales y genéticas de las poblaciones estudiadas, pero como decíamos, este aspecto escapa al objetivo del estudio.^{7,8,17-19,25,607}

La relación entre los sexos fue de 7,5 mujeres por cada hombre afecto, dentro de lo descrito en la literatura. Tal y como avanzaba Font *et al.* en una cohorte española, los hombres presentaron menos afectación articular. En nuestra serie también se apreció que las mujeres presentaban en mayor proporción afectación mucocutánea (eritema malar, fotosensibilidad, subagudo), fenómeno de Raynaud o síndrome de Sjögren. Por contrapartida, los hombres presentaron en un porcentaje significativamente mayor nefritis, trombocitopenia, cardiopatía isquémica y hemorragia alveolar, todas ellas manifestaciones más graves que las anteriores. Estos datos son muy similares a la extensa cohorte americana del John Hopkins, en la que también se observa un predominio de las mujeres en afectación mucocutánea y articular, pero con mayor afectación renal, trombocitopenia y cardiopatía isquémica en los hombres, esta última con un riesgo relativo ($\approx 2,2-2,5$) superponible al observado en nuestro estudio. Estos mismos hallazgos se han observado en otras series mediterráneas como la portuguesa de Santos *et al.* o la griega de Stefanidou *et al.* Todo ello va en favor de un patrón clínico diferencial en los hombres, que se ven menos frecuentemente afectados por esta enfermedad, pero cuando lo hacen es de forma más grave.^{301,608-610}

En consonancia con publicaciones previas, los cien casos en que el LES debutó después de los 50 años, cayó el predominio femenino hasta una relación de 5,3 mujeres por cada hombre afecto. Clínicamente el cuadro fue menos expresivo, con un grado de actividad menor, pero al que se superpone la patología asociada al envejecimiento. En nuestro caso predominó un inicio con síntomas generales, hematológico o cardiopulmonar, y a lo largo del seguimiento desarrollaron más frecuentemente afectación pleural, así como eventos vasculares, observándose los mayores excesos de riesgo en ictus y cardiopatía isquémica (de 2 a 4 veces más que en el resto de la cohorte) pero, como decíamos previamente, son fenómenos que entendemos favorecidos más por el envejecimiento que por una actividad más aumentada. Por el contrario, la afectación mucocutánea y articular fueron menos habituales. Es posible que esta menor expresividad junto a la menor sospecha clínica lleve a un infradiagnóstico en esta población de pacientes.^{18,292,295-297}

La cohorte presentaba características basales similares a otras previamente publicadas tal y como se puede observar en las tablas presentadas en la introducción. La prevalencia de nefritis lúpica, está dentro de lo descrito en otras series internacionales, aunque algo por encima de series con participación española como las de Alonso *et al.*, Buján *et al.* y Cervera *et al.*, todas ellas entre $\approx 25\%$ y cercana a la serie portuguesa de Santos *et al.* Como se comenta más adelante, este dato puede estar influenciado por la ausencia de confirmación histológica. Otras manifestaciones previamente relacionadas con el peor pronóstico tales como la HTAP, anemia hemolítica o afectación del SNC se encontraban en el rango de lo previamente descrito en la población caucásica.^{18,399,491,609}

Destaca la cohorte por el elevado número de inmunosupresores usados a lo largo del seguimiento, lo que se debe en parte a la práctica clínica del centro, donde se ha limitado el uso crónico de esteroides en la medida de lo posible, en un intento de evitar los efectos adversos propios de los esteroides. Como en otros centros, el uso de antipalúdicos ha sido generalizado, incrementando significativamente su uso especialmente en la primera década, y superando actualmente su prescripción a la de los esteroides. Por el contrario, el uso de gammaglobulina, azatioprina o ciclosporina ha caído, siendo desplazados por micofenolato (el fármaco cuyo uso más se ha incrementado), metotrexato o rituximab.

Supervivencia global

La supervivencia observada fue del 93% a los 10 años, 88% a los 15 y 82,6% a los 20 años, lo que la sitúa en la parte alta de los publicado en países con alto índice de desarrollo, tales como las cohortes sueca y noruega de Elfvig *et al.* y Lerang *et al.* (si bien en éste último se incluyeron casos prevalentes, lo que podría sobreestimar dicha supervivencia). Como se ha señalado, la búsqueda en registros de mortalidad ha permitido evitar una sobreestimación de la supervivencia. En sentido opuesto, es posible que la supervivencia de la cohorte pueda estar subestimada por incluir, como se señaló, casos más graves de otras áreas sanitarias. Igualmente, es posible que algunos pacientes con formas leves no llegaran a las consultas de la unidad, aunque cabe esperar que haya sido en un escaso porcentaje (tenemos en cuenta que los autores de las series nórdicas como Bjornadal *et al.* estiman que abarcaron un 75-80% del total de pacientes con LES de la población, usando solo aquellos que identificaron con un ingreso hospitalario, así que al incluir nuestra serie pacientes atendidos solo en consultas cabe esperar que esta cifra sea menor).^{369,382,391}

La supervivencia fue significativamente superior en las mujeres que en los hombres. En las tablas de supervivencia esta diferencia es mayor a partir de los 10 años de inicio de la enfermedad, aumentando la brecha por encima del 5%. Esta menor supervivencia en los hombres ha sido previamente documentada en múltiples estudios, aunque en muchos de ellos las diferencias a los 10 años eran superiores al 15%, tal como en las series de Buján *et al.*, Doria *et al.* y Ward *et al.* No obstante, es importante señalar que este análisis no tiene en cuenta la mortalidad más precoz que se observa en los hombres sin LES, cuestión mejor valorada por la RME al comparar con la población general.^{388,395,399}

Los pacientes con LIT, a pesar de presentar un LES menos florido, mostraron una supervivencia significativamente menor a la de los otros grupos, con una supervivencia del 73% a los 10 años, y 46% a los 20 años. Estos hallazgos ya han sido descritos en múltiples series, con supervivencias a los 10 años que oscilan del 44% en la serie de Mok *et al.* al 88,7% descrito por Feng *et al.*. No obstante, de forma similar a lo que pasaba con el caso de los hombres, el análisis con curvas de supervivencia no tiene en cuenta la diferente esperanza de vida que tienen ambos grupos en el momento enfermar que, lógicamente, es menor en una persona mayor de 50 años. Es decir, estas curvas no nos permiten observar la menor supervivencia entre los LIT, pero podemos considerar dicho exceso de mortalidad atribuible al LES, pues participan los fenómenos de envejecimiento comunes a la población general.^{419,426}

Aunque los pacientes con nefritis presentaron una supervivencia menor, los datos son bastante positivos, siendo la supervivencia a los 10 años 90,2% y 76,9% a los 20 años, similares

a los descritos en otras cohortes europeas recientes. Además, este grupo de pacientes muestra una mejoría de la supervivencia estadísticamente significativa en las últimas décadas, tanto por el análisis de sus curvas de supervivencia (al igual que en artículo de Moroni *et al.*) como por el análisis de series temporales. Aunque estas comparaciones históricas deben hacerse con cautela, podrían atribuirse tanto a una mejora en el tratamiento inmunosupresor, como al manejo de las complicaciones de estos pacientes.^{399,491,611}

Otras muchas variables clínicas se han mostrado como factores pronósticos en el análisis univariante. De los tratamientos cabe destacar que los antipalúdicos se han asociado con un mejor pronóstico en la población global ($p < 0,001$) y en los pacientes con afectación renal ($p = 0,008$), si bien se debe ser cauteloso pues los pacientes que no recibieron dicho tratamiento son significativamente más antiguos que los que sí lo hicieron y esto puede ser un factor confusor. El papel protector de los antipalúdicos ha sido descrito ya en extensas cohortes de diversos países en diferentes contextos clínicos como las descritas por Alarcón *et al.* y Feng *et al.* entre otros.^{612,613}

Causas de muerte

La mortalidad vascular fue la primera causa de muerte, especialmente la patología cardíaca. Esto hace que la frase de Kong *et al.*, en 1962, acerca de la afectación cardíaca “*This suggests that myocardial involvement does not further worsen the prognosis*” haya quedado desfasada (cosa que ya avanzaron en la siguiente década Meller *et al.* y Urowitz *et al.*). De las causas cardíacas predominó la insuficiencia cardíaca, seguida de las muertes súbitas y la cardiopatía isquémica (ambas se computaron conjuntamente) y, ya en menor número, las derivadas de la valvulopatía o taponamiento. De este grupo las defunciones por cardiopatía isquémica fueron las que se produjeron a edades más precoces, como ya se ha indicado previamente por la concurrencia de una aterosclerosis acelerada multifactorial y fenómenos trombóticos^{372,514,515}

No deja de ser llamativo, en este caso, el bajo número de defunciones por patología cerebrovascular, inferior al de otras cohortes. Esto podría ser debido por un lado a la edad final del seguimiento, por debajo de la edad media de fallecimiento por eventos cerebrovasculares. También podría argumentarse que algunas de las muertes súbitas se corresponden con eventos vasculares cerebrales. No obstante, hemos decidido atribuirla a la cardiopatía isquémica, basándonos en que, en la población general de nuestro medio, aproximadamente el 90% de las muertes son de causa cardíaca, siendo en tres cuartas partes de las mismas la isquemia coronaria el proceso subyacente.^{528,614}

Por el contrario, el número de defunciones por otro tipo de patología arterial es considerable, si tenemos en cuenta las defunciones por patología aórtica, ileo-femoral y, aunque recogida en otro apartado, de isquemia intestinal sumando entre todas un 5% de las defunciones. Es motivo de discusión si en la patología aórtica y la isquemia intestinal coexisten fenómenos inflamatorios o vasculíticos asociados a la aterosclerosis acelerada y trombosis.^{532,540}

Las infecciones constituyeron el segundo grupo en número, proporcionalmente muy superior a lo observado en la población general. Los focos infecciosos no difieren de los de otras series publicadas, y los microorganismos menos habituales tales como el *Citrobacter freundii* ya

han sido descritos (ver Ward *et al.*). Aunque no existe una definición clara de oportunistas en esta población, usando la dada por el Winthorp *et al.* en el consenso para terapias biológicas, ocho de las muertes se deberían a infecciones oportunistas, principalmente hongos, pero también virus, bacterias y micobacterias. Los pacientes que fallecieron a causa de infecciones oportunistas lo hicieron a edades más tempranas y más de la mitad de estas defunciones se produjeron en la década de 1980. La importancia de la mortalidad infecciosa ha sido ya subrayada en otras series recientes en países con IDH muy alto, como el estudio británico de Glodblatt *et al.* en el que el 25% de los pacientes fallecieron por mortalidad de causa infecciosa con patógenos oportunistas como micobacterias o *Aspergillus* a pesar de disponer de un amplio arsenal terapéutico. Tal y como señalan este estudio y el de Bosch *et al.*, la afectación renal y el uso de ciclofosfamida fueron más frecuentes entre los fallecidos.^{389,434,535,600}

La actividad lúpica fue el tercer grupo en número de mortalidad, ocupando un lugar muy prominente. Las defunciones en este grupo, al igual que las infecciones, se produjeron a edades muy tempranas, y en ellos la afectación renal era particularmente elevada (70% de los fallecidos por actividad LES). Aunque hayan sido incluidas en el apartado de patología vascular, merecen una mención particular las seis defunciones por HTAP, cuya patogenia está intrínsecamente ligada con el LES. El gran peso de la mortalidad derivada del LES se pone de manifiesto en otras series como las de Bernatsky *et al.*, Cervera *et al.* y Bjornadal *et al.* que presentan una mortalidad de causa infecciosa de entre el 21-26%, siendo la segunda causa de muerte a pesar de los avances terapéuticos y la buena supervivencia global.^{369,371,509}

Las muertes por neoplasia fueron el cuarto grupo, un porcentaje menor que en la población general (en la que compite con las causas vasculares y demencia por el primer puesto) y, por lo general, se produjeron a edades avanzadas de la vida. Como cabría esperar por la naturaleza de la muestra, predominantemente femenina, el cáncer de mama fue la primera causa de muerte neoplásica, suponiendo un 25% de las defunciones de este grupo, y cercano al 29,7% de la corte húngara de Tarr *et al.* Las neoplasias hematológicas (LNH principalmente) estuvieron sobrerrepresentadas con respecto la población general, en una proporción de 1:4 con respecto a tumores de órgano sólido, por el $\approx 1:10$ observado en la población general. Estos datos se asemejan al estudio de Bernatsky *et al.* en el que tumores hematológicos y mama compartían el primer puesto con un 17,5% de casos cada uno. Esto último va en línea con lo publicado, donde se sugiere que el proceso inflamatorio continuado, la inmunosupresión y la sensibilidad de la serie blanca a los quimioterápicos estarían detrás del mayor número de linfomas observados en esta población.^{315,539,615}

De las otras causas de muerte, destacan los dos fallecimientos por pancreatitis aguda que, como se señaló en la introducción, se ha relacionado con una elevada mortalidad en estos pacientes. Igualmente, las cuatro defunciones relacionadas con la ERCT (por diversas formas: calcifilaxis, hiperkaliemia...) se explican dado el elevado número de pacientes con nefritis lúpica de la cohorte.⁶¹⁶

Dicho lo anterior, es relevante insistir en que cuando se valoran los porcentajes de causa de muerte, la edad al fin del seguimiento de los pacientes es un factor fundamental. Incluso con un seguimiento prolongado como el presente, el 90% de los pacientes vivos en seguimiento eran menores de 68 años. Es razonable pensar que, a medida envejezca la cohorte, las causas

vasculares y neoplásicas se harán aún más prominentes, si bien es probable que no alcanzarán la misma proporción que la población general al haber fallecido un considerable número previamente por otras causas (LES e infecciones).

Razones de mortalidad estandarizada y años de vida potencialmente perdidos

La RME global fue 3,24 (IC95 2,77-3,77), dentro del rango descrito en el reciente metaanálisis de Yurkovich *et al.*, que situaba la RME en 2,98 (IC95 2,32-3,81). Por lo general, las RME reportadas en países de IDH muy alto han sido superiores a las del presente estudio. Sin embargo, los datos de países escandinavos son particularmente positivos con RME menores de 2,5 e, incluso, por debajo de 1,5 en el caso de la serie de Elfving *et al.* En estas diferencias podrían existir diferentes patrones de enfermedad en estas poblaciones, un seguimiento o método diferente, así como cuestiones socioeconómicas y sanitarias.^{391,435}

Un factor que puede contribuir a un aumento de la RME en nuestra cohorte son los casos graves que se remitieron desde otros centros, lo que posiblemente aumentó la mortalidad de la misma. Apoya esta posibilidad el hecho de que en aquellos pacientes que correspondían al área sanitaria básica -y por ello menos seleccionados- la RME descendió por debajo de 2,5. Es muy posible que, además, pacientes sin afectación visceral relevante no hayan sido nunca remitidos a dicha consulta, lo que reduciría aún más dicha RME. Este asunto ha sido abordado en el trabajo de Rees *et al.*, al observar una razón de mortalidad inferior a la descrita en su país usando pacientes recogidos en las bases de datos de los médicos de atención primaria.^{442r}

En este caso, la RME de los hombres fue menor que la de las mujeres, siendo de 2,53 (IC95 1,69-3,63) y 3,45 (IC95 2,89-4,07) respectivamente y sin alcanzar una diferencia estadística. Esto se podría explicar, con una tasa de mortalidad superior en los hombres de la población general y por tanto, el parte del exceso de mortalidad observado en ellos es inherente a su sexo. En gran parte de las series que evalúan el RME las mujeres muestran un exceso de mortalidad superior, si bien pocos, como el de Mok *et al.* o Bjornadal *et al.* muestran estas diferencias como significativamente estadísticas. Por el contrario, series como las de Lerang *et al.* y Rees *et al.* muestra un RME superior (aunque no significativamente) en los hombres que en las mujeres^{369,382,442,490}

Algo similar sucede en el caso de los pacientes con LIT en los que, por su mayor edad, es esperable una mortalidad superior. En nuestro caso, la RME fue de 1,97 (IC95 1,49-2,56) y determinó una AVPP media muy inferior a la del resto de los grupos. En este sentido, la serie de Jacobsen *et al.* señalaba igualmente una RME significativamente inferior en este grupo, con una RME de 2,1 (1,5-2,9) frente a los 8 (6,3-10) de aquellos que debutaron entre los 18 y 50 años. Y ello a pesar de presentar una tasa de mortalidad $\approx 2,5$ veces superior. En el lado opuesto se encuentran los pacientes con LIP que, a pesar de contar con algunos casos prevalentes, mostraron una RME muy superior al del resto de la cohorte.³⁹³

Al igual que lo descrito por Bjornadal *et al.* y Bernatsky *et al.* entre otros, la RME fue muy marcada en el primer año, cayendo progresivamente a lo largo del seguimiento. Así, en nuestra cohorte, pasados los 10 años, la RME bajó de 1,5 de forma sostenida. Por tanto, en nuestro caso,

el patrón bimodal de mortalidad, de haberlo, se relaciona con un aumento en las tasas de mortalidad de población general, sugiriendo que sería fruto del envejecimiento de la propia cohorte.^{369,371}

Como era de esperar ciertas variables clínicas se asocian con una RME mayor. Así, por ejemplo, la NL se asocia con una RME de 4,76 (3,79-5,90). Valores similares se han observado en una cohorte danesa donde la RME fue de 6,80 (IC95 4,9-9,6), algo inferior a la descrita en China donde alcanzaba 9 (IC95 6,7-11,9), cifra que se mantenía en el mismo rango (RME 9,2, IC95% 5,2-15,2) cuando se valoraban solo los pacientes con nefropatía sin biopsia renal.^{373,416}

Con respecto a las RME específicas por causas de mortalidad, destacan la infecciosa con un exceso de mortalidad cercano a 13 veces lo esperado e implicando un gran impacto en la AVPP de la cohorte. De ellas, las infecciones oportunistas son las que más AVPP medios presentan, si bien su número se ha reducido francamente durante el seguimiento. Este RME es superior al descrito en otras series nórdicas que las sitúan, aproximadamente, 4 veces por encima de la población general, si bien aumentan a casi 18 veces cuando se valoraban los menores de 60 años en la cohorte de Lerang *et al.* Debe tenerse en cuenta por un lado que en este trabajo se han contabilizado las neumonías en la sección de infecciones (y no en las del aparato respiratorio) para su mejor comprensión, si bien es posible que haya otros factores en la cohorte que expliquen estas diferencias.^{369,371,382}

La mortalidad vascular fue superior al de la población general con una RME de 2,4 (al excluir la HTAP). La cardiopatía isquémica igualmente muestra una RME de 2,4 y si se valoran todas las cardíacas asciende a $\approx 2,8$. Llegados a este punto, cabe reseñar que no se han observado mortalidades tan elevadas como las que cabría esperar según el muy conocido artículo de Manzi *et al.*, el cual refería, en mujeres de 35-44 años, un riesgo de infarto agudo de miocardio 52,4 (21,6-95,5) veces superiores al observado en la cohorte de Framingham Offspring. Aunque se trata de un estudio de un indudable valor, se debe ser cauteloso a la hora de extrapolar estos datos pues, otros estudios posteriores no han encontrado incidencias de infarto tan elevadas en mujeres como el $\sim 6,5$ por 1.000 global y $\sim 8,4$ por 1.000 personas-año entre 35-44 años descrito por Manzi *et al.* (p. ej. en el estudio Taiwanés de Lin *et al.* la incidencia 1,6 por 1000 en las mujeres, y menor de 3 por 1.000 en nuestro caso). Además, se acompañaba de una incidencia en los controles de 0,16 por 1000 personas-años para 35-44 años, lo cual es discretamente más baja a la descrita en otras cohortes o estudios poblacionales (incluida la cohorte de Framingham original; remito a los datos de Gupta *et al.* y Mozaffarian *et al.* que la sitúan en 0,2-0,5 por 1000 personas-año para esa edad y de 1 por 1.000 para afroamericanas). En nuestro caso observamos una incidencia de infarto unas 19 veces mayor en las mujeres de 35 a 45 años a pesar de contabilizar toda expresión de cardiopatía isquémica como infarto, lo que debería sobreestimarlos. Puede argumentarse que la información sobre la patología coronaria podría no estar adecuadamente recogida en la historia, pero creemos que al tener un gran impacto vital el paciente no suele olvidarlo, y en todo caso el uso de ciertos fármacos de por vida permiten identificarlos si lo omite responder espontáneamente. Además, concuerda con la RME por cardiopatía isquémica observada en nuestra cohorte, con una mortalidad 23,5 veces superior al de las mujeres de esta franja de edad de la población general. Con ello, estos datos son más cercanos a los descritos por Bjornadal *et al.* que situaban la RME en ≈ 16 en pacientes lúpicos menores de 40 años (superponible a la RME en la población diabética insulín-dependiente de

dicho país). Lo anterior no es óbice para señalar que, es en los grupos de menor edad donde hemos observado un exceso de incidencia y mortalidad que supera en 70 veces la población general. Esta elevada incidencia ya fue observada por Manzi *et al.*, pero al no haber infartos en la población de referencia hasta pasados los 35 años no pudo calcular la razón de incidencia (al ser 0 el denominador). Por último, hay que tener en cuenta el papel trombogénico de los anticuerpos antifosfolípido (los pacientes que no los presentaban la RME vascular descendía por debajo de 2) y que pueden jugar un papel predominante en algunos casos.^{369,526,617-621}

La mortalidad debida a actividad lúpica y la HTAP no puede valorarse adecuadamente por la RME, por lo que hemos de recurrir a los AVPP para tener una idea del impacto de la enfermedad, siendo una de las causas de mortalidad que más pérdida de años potenciales de vida produce. Este hallazgo es similar al descrito por Lerang *et al.* en las que a pesar de representar una pequeña de fracción las defunciones por LES, superó al resto de las causas de muerte en los AVPP.³⁸²

Las neoplasias no han tenido una RME significativamente superior a la población general. Esto va en consonancia con lo publicado previamente por Bernatsky *et al.*, quien sin embargo si encontraban una mayor mortalidad por neoplasias hematológicas, cosa que no se da en nuestra serie. Sí que hemos observado una mayor incidencia de neoplasias, un 43% mayor a la población general, a expensas de un RIE de neoplasias hematológicas de 4,63 (IC95 2,47-7,92) lo que si concuerda con la cohorte multicéntrica de neoplasias en pacientes con LES publicada por el mismo autor. Cabe especular que con una muestra mayor o un seguimiento más prolongado podría traducirse en una RME significativamente mayor.^{315,371}

Finalmente, señalar que, a pesar de haber usado las tasas de mortalidad andaluzas (y de las respectivas provincias), es posible que las RME nos transmitan una imagen ligeramente sobreestimada pues, como se ha indicado previamente, casi el 50% de los pacientes procedían de cuadrículas con una mortalidad superior a la media andaluza.

Factores pronósticos independientes

Finalmente se comportaron como factores pronósticos independientes el sexo masculino, las afectaciones renal y miocárdica, la anemia hemolítica, la HTAP y, como protectora, el lupus discoide. Otros factores pronósticos en el análisis univariante perdieron su significación en el estudio multivariante. Tal fue el caso del uso de antipalúdicos que como se expuso antes si se ha descrito en estudios previos como un factor de buen pronóstico independiente.^{417,505}

La edad y sexo masculino son factores esperables pues también se relacionan con la mortalidad en la población general sana. Los HR de ambos se encuentran dentro de lo publicado de 1,05-1,10 para la edad y de 1,5 a 5 en los hombres.^{25,26,288,348,373,383,386,388,395,399,501,505}

La afectación renal está extensamente descrita como factor de mal pronóstico en múltiples series, con HR que oscilan entre 2 a 4, algo superiores a la observada en nuestro caso. Por su parte, en el caso de la anemia hemolítica, con HR de ≈ 2 -2,5 se encuentra dentro de lo descrito. Por otra parte, la HTAP supera en nuestro caso el HR de 3 estimado por Min *et al.* en su cohorte, mientras que la afectación cardíaca se ha relacionado con HR más elevadas en otras

series que la HR de 1,9 observada en nuestro caso. Por último, en nuestro conocimiento, el lupus discoide no se ha asociado con un mejor pronóstico en estudios previos. ^{25,384,398,399,413}

Limitaciones y fortalezas del estudio

Ciertas variables demográficas tales como el nivel socioeconómico y nivel de estudios no se pudieron incluir. Ambas han demostrado tener un impacto en la mortalidad en múltiples estudios realizados en nuestra región, en barrios con mayor índice de paro. Así con vista a considerar el nivel socioeconómico y los cambios en la mortalidad que ello conlleva, se ha analizado de forma exploratoria el papel de las rentas propias del municipio (o subdivisión municipal en el caso del municipio de Sevilla). Además, en el 90% de los pacientes se ha podido cruzar la información postal con las cuadrículas de mortalidad del IECA, asignando al paciente a uno de los quintiles de RME. Como se ha descrito en múltiples ocasiones, se puede observar una cierta agrupación geográfica de las características socioeconómicas: poblaciones que comparten el mismo nivel socioeconómico y educativo agrupadas en pequeñas unidades geográficas circunscritas a barrios, distritos, etc. en los que se observan diferentes patrones de morbimortalidad. Así, estas diferencias se han descrito en la población general residente en Sevilla, siendo las tasas de mortalidad, especialmente en menores de 65 años, marcadamente mayores en las secciones censales con menos ingresos, configurándose un mapa con zonas de menores rentas en donde se observa una mayor mortalidad. Creemos que, al tener en cuenta la RME propia de la dirección de residencia ajustada al sexo se palía, al menos en parte, la limitación de no disponer de las características socio-económica-sanitarias de los pacientes. ^{109,112,157,158,622-624}
604,625

Además, se trata de una muestra con homogeneidad étnica –caucásicos- de una región pequeña. No hay una representación importante de inmigrantes que se asocien con un riesgo diferente de muerte –un 8% menor en el primer lustro del presente siglo- ni con un patrón diferencial según el origen de los mismos, en parte explicado porque son los sujetos sanos los que emigran en busca de trabajo. Igualmente es una fortaleza el gran número de pacientes de una enfermedad infrecuente, seguidos durante un prolongado lapso de tiempo en el mismo centro, eliminando con ello variabilidades clínicas entre hospitales⁶²⁶.

Por otro lado, tampoco se han explorado factores ambientales. Por ejemplo, la radiación UV-B se ha sugerido como posible factor relacionado con la mortalidad geográfica. Sin embargo, dicha asociación no está claramente establecida. Tampoco deberían existir grandes diferencias entre las provincias que aportan los pacientes basándonos en la irradiancia observada entre 1983-2005, que por otro lado reflejan algunos de los valores más elevados en toda la UE. También las partículas en suspensión de 2,5 μm (PM2.5), se han visto relacionadas con un aumento de enfermedades cardiovascular y pulmonar, y se ha sugerido su asociación con las enfermedades autoinmunes. Así los niveles de autoanticuerpos LES se han relacionado con las concentraciones de estas partículas tal y como sugieren estudios canadienses realizados en ambientes con niveles de PM2.5 marcadamente inferiores ($\sim 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) a los encontrados en nuestra región. Aunque sugerido en otros países, recientemente se ha descrito la relación entre estas partículas en suspensión (PM2.5 y PM10) y un exceso de mortalidad global, por causas vasculares y respiratorias. Respecto las partículas en suspensión, aunque no se puede descartar que existan diferencias entre las provincias, no sería excesivo. Además, en el estudio español mencionado, el exceso de partículas en suspensión se asoció con un riesgo de mortalidad global

discreto (RR 1,009) y no significativo para la provincia de Sevilla en cuanto a la mortalidad global o vascular (aunque sí para las muertes de causa respiratoria), con lo que anticipamos que, en todo caso, el impacto sería escaso.^{109,112,157,158,622-624 110,624,627}

Las variables clínicas y terapéuticas se han recogido de forma acumulativa por ser difícilmente abordable la recogida y análisis de otro modo, si bien en la mayoría de los casos se dispone de la fecha de diagnóstico de la NL y de la ERCT, cuando sucedía. Si bien el método acumulativo es una limitación indudablemente, es el usado en múltiples series, por lo que es superponible.

La ausencia en la cohorte de scores validados para valorar la actividad y cronicidad del LES (tales como SLEDAI, BILAG, SLAM o SLICC) suponen una limitación de cara a poder establecer comparaciones con otras series publicadas, así como para valorar su posible efecto como factor pronóstico. Así, otras series como la de Cook *et al.* relacionaron el SLEDAI con mortalidad a corto plazo. Del mismo modo, el impacto del daño acumulado medido por el SLICC damage index se ha relacionado con la mortalidad a medio plazo, tal y como señalaban Nived *et al.*, entre otros. Reconociendo la utilidad de estas herramientas, en nuestro medio la realización de estos scores no forma parte de la práctica clínica habitual, debido a la sobrecarga que suponen- sin que superen al juicio del clínico a la hora de tomar decisiones-, a lo que se suma la existencia de múltiples scores no claramente superiores unos a otros tal y como señalan Ceccarelli *et al.*⁶²⁸⁻⁶³⁰

Con respecto a las variables clínicas, por su impacto en el pronóstico de la enfermedad, la principal limitación es que la biopsia renal no se realizó de forma protocolizada en todos los pacientes. Así, en la mayoría de los casos se inició tratamiento ante datos clínico-analíticos sugestivos de nefritis lúpica, realizándose la biopsia renal en aquellos casos de evolución insatisfactoria al tratamiento inmunosupresor o en los que existían dudas diagnósticas, por lo que algo más de la mitad de los pacientes no se disponía de confirmación histológica. Podría señalarse que se ha podido ser laxo a la hora de aceptar el diagnóstico de nefritis lúpica, lo que explicaría en parte la mayor proporción de nefritis descrita en nuestra cohorte que en otras series españolas. No obstante, no había diferencias significativas en el uso de ciclofosfamida entre los grupos o de supervivencia entre los grupos por curvas de Kaplan-Meier cuando se comparaban los pacientes con afectación renal con y sin biopsia. Por otro lado, la supervivencia observada en los pacientes con y sin afectación renal es similar al descrito en otras series recientes. Si se hubieran incluido como nefritis lúpicas casos que no lo eran, cabría esperar una supervivencia mejor en este grupo que en otras series. Por ello, aunque indudablemente el dato histológico hubiera sido de mucho valor, creemos que no ha determinado un cambio en el análisis de mortalidad realizado.^{18,399,491}

Los análisis de series temporales realizados sugieren que la prevalencia de la mayoría de los autoanticuerpos (excepto los anti-DNA y AAF) se han ido incrementando a lo largo del seguimiento. Dado que no han cambiado las características clínicas de los pacientes, la explicación más plausible es que es fruto de la mejora de los métodos diagnósticos del laboratorio de inmunología. Es por ello que, en análisis multivariado, no se han incluido dichos autoanticuerpos al estar estos datos posiblemente sesgados.

El número de pacientes perdidos del seguimiento ha sido reducido (<10%), principalmente pacientes de otras provincias que tras una mediana de más de 13,5 años

abandonaron el seguimiento. A pesar de dichos números, se ha hecho un esfuerzo por establecer el estado vital por medio de diversos registros el INDEF y certificados de defunción disponibles en el IECA. El Índice Nacional de Defunciones, es una herramienta válida para estudios epidemiológicos que permite la consulta de los fallecidos que constan en el registro civil permitiendo búsqueda por diversos identificadores. A diferencia del INE, no permite conocer la causa de la muerte, y se ha estimado una ligera infraestimación de la mortalidad en un estudio del 1,8% cuando se comparó con los datos del INE. A favor suya destaca su muy superior accesibilidad (trámites administrativos mucho más sencillos, sin costes, y con datos posiblemente más actualizados) y facilidad de uso. Tras recabar estos datos, se volvió a realizar una nueva búsqueda de estos pacientes en el IECA, donde se dispone de los certificados de las defunciones producidas en Andalucía desde el año 2000, pudiendo con ello confirmar que no había pérdidas en el INDEF, así como conocer la causa de la muerte. Por todo lo anterior creemos que el impacto de las pérdidas en la mortalidad se ha minimizado considerablemente. No obstante, se han estimado todos los parámetros de mortalidad en el peor escenario posible, en el que todos los pacientes vivos perdidos de seguimiento hubieran fallecido en la fecha de último contacto. Este escenario, aun cuando extremo, se puede considerar un análisis de sensibilidad de los datos.⁶³¹

CONCLUSIONES

Como conclusiones:

1. La mortalidad en los pacientes con LES fue tres veces superior a la de la población general.
2. El exceso de mortalidad es particularmente elevado en el subgrupo de pacientes más joven, en aquellos con afectación renal y entre las mujeres.
3. Ambos sexos presentaron diferentes patrones clínicos, con manifestaciones más graves en los hombres, que experimentaron una mortalidad mayor durante el seguimiento, pero con un exceso de mortalidad atribuible a la enfermedad menor al compararlo con la población general.
4. Los pacientes con LIT presentaron un patrón clínico diferente, con menor expresividad clínica, mayor mortalidad durante el seguimiento, pero con un exceso de mortalidad menor al compararlo con la población general.
5. La causa de muerte más frecuente fue la de origen vascular. No obstante, basándonos el exceso de riesgo medido por RME o los AVPP, su papel fue menos relevante que la mortalidad infecciosa o por actividad lúpica que siguen siendo las que mayor impacto tienen.
6. La patología arterial diferente a la coronaria y cerebrovascular, tuvo un papel significativo con un total más de un 5% de las muertes causadas por patología aórtica, isquemia intestinal e isquemia de miembros inferiores.
7. El exceso de mortalidad atribuible a la enfermedad, valorados por RME, se comienza a aproximar al de la población general una vez pasados los 10 primeros años de enfermedad.
8. La mortalidad vascular fue 2-3 veces superior a la población general, siendo más marcado el exceso de mortalidad en la población menor de 45 años en los que superó 10 veces la mortalidad observada en la población general.
9. La supervivencia de los pacientes parece haber mejorado a lo largo de las últimas décadas, especialmente en el caso de los pacientes con nefritis lúpica.
10. Se comportaron como factores de mal pronóstico independientes el sexo masculino, las afectaciones renal y miocárdica, la anemia hemolítica, la HTAP y como protector el lupus discoide.

ANEXOS

Aprobación de comité ético



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. SURVISLE - C.I.
22 de julio de 2015

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 30/06/2015, acta 06/2015 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Análisis de la mortalidad, y factores pronósticos, en una cohorte de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico seguidos en una unidad especializada de Medicina Interna

Código Promotor: SURVISLE **Código Interno:** 0619-N-14
Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El Estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y
Virgen del Rocío

Dr. Enrique Calderón Sandubete
*(Medicina Interna) Hospital Universitario Virgen
del Rocío*

Lo que firmo en Sevilla, a 22 de julio de 2015

Fdo:

NOMBRE SANCHEZ
MARGALET VICTOR
MANUEL - NIF
28691159Q

Firmado digitalmente por NOMBRE
SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL
- NIF 28691159Q
Nombre de reconocimiento (DN):
c=es, o=FNMT, ou=fnmt clase 2 ca,
ou=703002447, cn=NOMBRE
SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL
- NIF 28691159Q
Fecha: 2015.07.22 13:28:42 +02'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

BIBLIOGRAFÍA

1. Harvey M, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic Lupus Erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1954;33(4):291-437.
2. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, et al. National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin*. 2014;10(1):17-24. doi:10.1016/j.reuma.2013.04.013.
3. Simard JF, Sjöwall C, Rönnblom L, Jönsen A, Svenungsson E. Systemic lupus erythematosus prevalence in Sweden in 2010: what do national registers say? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1710-1717. doi:10.1002/acr.22355.
4. Harris HR, Simard JF, Arkema E V. Endometriosis and systemic lupus erythematosus : a population-based case – control study. 2016:1-5.
5. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis*. September 2014:annrheumdis-2014-206334-. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206334.
6. COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS on Rare Diseases: Europe's challenges. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf. Published 2008.
7. Piga M, Casula L, Perra D, et al. Population-based analysis of hospitalizations in a West-European region revealed major changes in hospital utilization for patients with systemic lupus erythematosus over the period 2001-2012. *Lupus*. July 2015. doi:10.1177/0961203315596597.
8. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-1089. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.034.
9. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia lupus registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):357-368. doi:10.1002/art.38239.
10. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Tamblyn R, Feldman DE, Clarke AE. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence - Results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology*. 2007;46(12):1814-1818. doi:10.1093/rheumatology/kem233.
11. Bossingham D. Systemic lupus erythematosus in the far north of Queensland. *Lupus*. 2003;12(4):327-331. doi:10.1191/0961203303lu381xx.
12. Concannon A, Rudge S, Yan J, Reed P. The incidence, diagnostic clinical manifestations and severity of juvenile systemic lupus erythematosus in New Zealand Maori and Pacific Island children: the Starship experience (2000-2010). *Lupus*. 2013;22(11):1156-1161. doi:10.1177/0961203313503051.
13. Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007-2009. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2494-2502. doi:10.1002/art.
14. Lerang, Gilboe, Garen, Thelle, Gran. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus*. 2012;21(12):1362-1369. doi:10.1177/0961203312458168.
15. Atisha-Fregoso Y, Jakez-Ocampo J, Llorente L. Systemic lupus erythematosus in Hispanics. *Autoimmunity*. 2011;44(7):555-561. doi:10.3109/08916934.2011.592882.
16. Jarrett P, Thornley S, Scragg R. Ethnic differences in the epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in New Zealand. *Lupus*. 2016:1-6. doi:10.1177/0961203316651745.
17. Danchenko N, Satia J, Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-318. doi:10.1191/0961203306lu2305xx.
18. Alonso M, Martínez-Vázquez F, de Teran TD, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus*. 2012;21(10):1135-1148. doi:10.1177/0961203312450087.
19. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12(11):860-865. doi:10.1191/0961203303lu469xx.
20. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol*. 2000;27(3):685-691.

21. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014;23(13):1407-1411. doi:10.1177/0961203314540352.
22. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol*. 2001;28(3):539-546. <http://www.jrheum.org/content/28/3/539.abstract>.
23. Nasonov E, Soloviev S, Davidson J, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014;23(2):213-219. doi:10.1177/0961203313512881.
24. Dadoniene J, Adomaviciute D, Ruziene R, Luksiene A, Venalis A. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Lithuania: the lowest rate in Northern Europe. *Lupus*. 2006;15(8):544-546.
25. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Tsokos GC. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003-2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus*. 2016;25(1):102-109. doi:10.1177/0961203315603141.
26. Alamanos Y, Voulgari P V., Parassava M, Tsamandouraki K, Drosos a. a. Survival and mortality rates of systemic lupus erythematosus patients in northwest Greece. Study of a 21-year incidence cohort [9]. *Rheumatology*. 2003;42(9):1122-1123. doi:10.1093/rheumatology/keg291.
27. Lastrup H, Voss A, Green A, Junker P. Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: an 8-year prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(2):128-132. doi:10.1080/03009740802419073.
28. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico . A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico . A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(Suppl 86):3-8. doi:10.3899/jrheum.100951.
29. Flower C, Hennis AJM, Hambleton IR, Nicholson GD, Liang MH. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: Incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1151-1158. doi:10.1002/acr.21656.
30. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD open*. 2016;2(1):e000166. doi:10.1136/rmdopen-2015-000166.
31. Li R, Sun J, Ren LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: A large-scale cross-sectional survey in Beijing. *Rheumatology*. 2012;51(4):721-729. doi:10.1093/rheumatology/ker370.
32. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus*. 2010;19(12):1365-1373. doi:10.1177/0961203310374305.
33. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1518-1526. doi:10.1001/jamainternmed.2015.3528.
34. Lewis RM, Schwartz RS. Canine systemic lupus erythematosus. Genetic analysis of an established breeding colony. *J Exp Med*. 1971;134(2):417-438. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2139054&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 24, 2015.
35. Jones DR, Hopkinson ND, Powell RJ. Autoantibodies in pet dogs owned by patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 1992;339(8806):1378-1380. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1350806>. Accessed November 24, 2015.
36. Chiou S-H, Lan J-L, Lin S-L, et al. Pet dogs owned by lupus patients are at a higher risk of developing lupus. *Lupus*. 2004;13(6):442-449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303571>. Accessed November 24, 2015.
37. Panush RS, Levine ML, Reichlin M. Do I need an ANA? Some thoughts about man's best friend and the transmissibility of lupus. *J Rheumatol*. 2000;27(2):287-291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685785>. Accessed November 24, 2015.
38. Salvetti M, Ristori G, Bompreszi R, Pozzilli P, Leslie RDG. Twins: Mirrors of the immune system. *Immunol Today*. 2000;21(1996):342-347. doi:10.1016/S0167-5699(00)01658-3.
39. Bijlsma JWJ. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. (Bijlsma J, ed.). London: BMJ Publishing Group Ltd; 2012.
40. Azevedo LL, Suriano G, van Asch B, Harding RM, Amorim AA. Epistatic interactions: how strong in disease and evolution? *Trends Genet*. 2006;22(11):581-585. doi:10.1016/j.tig.2006.08.001.
41. Li H, Chen H, Liu F, et al. Functional annotation of HOT regions in the human genome: implications for human disease and cancer. *Sci Rep*. 2015;5(February):11633. doi:10.1038/srep11633.

42. Ortutay C, Vihinen M. Immunome: A reference set of genes and proteins for systems biology of the human immune system. *Cell Immunol.* 2006;244(2):87-89. doi:10.1016/j.cellimm.2007.01.012.
43. Kelley J, De Bono B, Trowsdale J. IRIS: A database surveying known human immune system genes. *Genomics.* 2005;85(4):503-511. doi:10.1016/j.ygeno.2005.01.009.
44. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393.
45. Durbin RM, Altshuler DL, Durbin RM, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature.* 2010;467(7319):1061-1073. doi:10.1038/nature09534.
46. McVean G a., Altshuler (Co-Chair) DM, Durbin (Co-Chair) RM, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature.* 2012;491(7422):56-65. doi:10.1038/nature11632.
47. Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, et al. The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature.* 2014;507(7492):354-357. doi:10.1038/nature12961.
48. Vernot B, Akey JM. Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes. *Science.* 2014;343(6174):1017-1021. doi:10.1126/science.1245938.
49. Nath SK, Kilpatrick J, Harley JB. Genetics of human systemic lupus erythematosus: the emerging picture. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(6):794-800. doi:10.1016/j.coi.2004.09.007.
50. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015. doi:10.1016/j.jaut.2015.08.004.
51. Ramos PS, Criswell L a., Moser KL, et al. A Comprehensive Analysis of Shared Loci between Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Sixteen Autoimmune Diseases Reveals Limited Genetic Overlap. *PLoS Genet.* 2011;7(12):e1002406. doi:10.1371/journal.pgen.1002406.
52. Bentham J, Morris DL, Cunninghame Graham DS, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2015;47(12):1457-1464. doi:10.1038/ng.3434.
53. Kelly J a, Moser KL, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun.* 2002;3(s1):S71-S85. doi:10.1038/sj.gene.6363885.
54. Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:513-521. doi:10.1097/01.bor.0000132648.62680.81.
55. Treangen TJ, Salzberg SL. Repetitive DNA and next-generation sequencing: computational challenges and solutions. *Nat Rev Genet.* 2011;13(November 2011). doi:10.1038/nrg3117.
56. Xie T, Rowen L, Aguado B, et al. Analysis of the gene-dense major histocompatibility complex class III region and its comparison to mouse. *Genome Res.* 2003;13(12):2621-2636. doi:10.1101/gr.1736803.
57. Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: Recent progress from GWAS. *J Autoimmun.* 2013;41:25-33. doi:10.1016/j.jaut.2013.01.008.
58. Armstrong DL, Zidovetzki R, Alarcón-Riquelme ME, et al. GWAS identifies novel SLE susceptibility genes and explains the association of the HLA region. *Genes Immun.* 2014;15(6):347-354. doi:10.1038/gene.2014.23.
59. Gateva V, Sandling JK, Hom G, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2009;41(11):1228-1233. doi:10.1038/ng.468.
60. Chung S a., Taylor KE, Graham RR, et al. Differential Genetic Associations for Systemic Lupus Erythematosus Based on Anti-dsDNA Autoantibody Production. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e1001323. doi:10.1371/journal.pgen.1001323.
61. Eason DD, Cannon JP, Haire RN, Rast JP, Ostrov DA, Litman GW. Mechanisms of antigen receptor evolution. *Semin Immunol.* 2004;16(4):215-226. doi:10.1016/j.smim.2004.08.001.
62. Košmrlj A, Read EL, Qi Y, et al. Effects of thymic selection of the T-cell repertoire on HLA class I-associated control of HIV infection. *Nature.* 2010;465(7296):350-354. doi:10.1038/nature08997.
63. Miyadera H, Ohashi J, Lernmark ??ke, Kitamura T, Tokunaga K. Cell-surface MHC density profiling reveals instability of autoimmunity-associated HLA. *J Clin Invest.* 2015;125(1):275-291. doi:10.1172/JCI74961.
64. Raj P, Rai E, Song R, et al. Regulatory polymorphisms modulate the expression of HLA class II molecules and promote autoimmunity. *Elife.* 2016.

65. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014;57(1):44-51. doi:10.1016/j.molimm.2013.07.013.
66. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave a E, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet.* 1998;19(1):56-59. doi:10.1038/ng0598-56.
67. Liu C-C, Manzi S, Ahearn JM. Chapter 14 - Complement and SLE A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:152-165. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00014-5.
68. Tugnet N, Rylance P, Roden D, Trela M, Nelson P. Human Endogenous Retroviruses (HERVs) and Autoimmune Rheumatic Disease: Is There a Link? *Open Rheumatol J.* 2013;7:13-21. doi:10.2174/1874312901307010013.
69. de la Hera B, Varad?? J, Garc??a-Montojo M, et al. Role of the Human Endogenous Retrovirus HERV-K18 in Autoimmune Disease Susceptibility: Study in the Spanish Population and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0062090.
70. Moyes D, Griffiths DJ, Venables PJ. Insertional polymorphisms: a new lease of life for endogenous retroviruses in human disease. *Trends Genet.* 2007;23(7):326-333. doi:10.1016/j.tig.2007.05.004.
71. Campillos M, Doerks T, Shah PK, Bork P. Computational characterization of multiple Gag-like human proteins. *Trends Genet.* 2006;22(11):585-589. doi:10.1016/j.tig.2006.09.006.
72. Denner J, Young PR. Koala retroviruses: characterization and impact on the life of koalas. *Retrovirology.* 2013;10(1):108. doi:10.1186/1742-4690-10-108.
73. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science (80-).* 2016;351(6277):1083-1087. <http://science.sciencemag.org/content/351/6277/1083.abstract>.
74. Suntsova M, Garazha A, Ivanova A, Kaminsky D, Zhavoronkov A, Buzdin A. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(19):3653-3675. doi:10.1007/s00018-015-1947-6.
75. Hung T, Pratt G, Sundararaman B, et al. The Ro60 autoantigen binds endogenous retroelements and regulates inflammatory gene expression. *Science.* 2015;350(6259):455-459. doi:10.1126/science.aac7442.
76. Greenwood B, Corrah T. Systemic lupus erythematosus in African immigrants. *Lancet (London, England).* 2001;358(9288):1182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597702>. Accessed November 17, 2015.
77. Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet (London, England).* 2001;357(9266):1414-1415. doi:10.1016/S0140-6736(00)04580-3.
78. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus.* 1995;4(3):176-178.
79. Gimeno-Feliu LA, Calderón-Larrañaga A, Diaz E, Poblador-Plou B, Macipe-Costa R, Prados-Torres A. The healthy migrant effect in primary care. *Gac Sanit.* 2015;29(1):15-20. doi:10.1016/j.gaceta.2014.07.007.
80. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus.* 2014;23(6):568-576. doi:10.1177/0961203313499419.
81. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;268(2):157-177. doi:10.1016/j.taap.2013.01.025.
82. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057-1068. doi:10.1038/nbt.1685.
83. Shen N, Liang D, Tang Y, Qin Y. Chapter 5 - Epigenetics of Lupus A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:46-56. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00005-4.
84. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):271-282. doi:10.1038/nrg3162.
85. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet.* 2012;13(5):358-369. doi:10.1038/nrg3198.
86. Richardson B. Effect of an inhibitor of DNA methylation on T cells. II. 5-Azacytidine induces self-reactivity in antigen-specific T4+ cells. *Hum Immunol.* 1986;17(4):456-470. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2432050>. Accessed November 18, 2015.
87. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, Gross L, Hanash S, Johnson M. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(11):1665-1673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242063>. Accessed August 20, 2015.

88. Goldstein N, Leider M, Baer RL. Drug eruptions from anticonvulsant drugs. Observations on drug-induced lesions that were fixed and lupus-erythematosus-like, and on cross-reactivity between several drugs involved. *Arch Dermatol.* 1963;87:612-617. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13948819>. Accessed November 18, 2015.
89. Zingale SB. Drug-Induced Lupus-Like Syndrome. *Arch Intern Med.* 1963;112(1):63. doi:10.1001/archinte.1963.03860010109012.
90. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus eryth.* 2009;170-179. doi:10.1101/gr.100289.109.
91. Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, et al. X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased 47,XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* December 2015. doi:10.1002/art.39560.
92. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2511-2517. doi:10.1002/art.23701.
93. Jeffries MA, Dozmorov M, Tang Y, Merrill JT, Wren JD, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Epigenetics.* 2011;6(5):593-601.
94. Zhao M, Liu S, Luo S, et al. DNA methylation and mRNA and microRNA expression of SLE CD4+ T cells correlate with disease phenotype. *J Autoimmun.* 2014;54:127-136. doi:10.1016/j.jaut.2014.07.002.
95. Lu Q. The critical importance of epigenetics in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2013;41:1-5. doi:10.1016/j.jaut.2013.01.010.
96. Regna NL, Chafin CB, Hammond SE, Puthiyaveetil AG, Caudell DL, Reilly CM. Class I and II histone deacetylase inhibition by ITF2357 reduces SLE pathogenesis in vivo. *Clin Immunol.* 2014;151(1):29-42. doi:10.1016/j.clim.2014.01.002.
97. Yang Y, Tang Q, Zhao M, et al. The effect of mycophenolic acid on epigenetic modifications in lupus CD4+T cells. *Clin Immunol.* 2015;158(1):67-76. doi:10.1016/j.clim.2015.03.005.
98. Guo Y, Sawalha AH, Lu Q. Epigenetics in the treatment of systemic lupus erythematosus: Potential clinical application. *Clin Immunol.* 2014;155(1):79-90. doi:10.1016/j.clim.2014.09.002.
99. Wang W, Mou S, Wang L, et al. Up-regulation of Serum MiR-130b-3p Level is Associated with Renal Damage in Early Lupus Nephritis. *Sci Rep.* 2015;5(August):12644. doi:10.1038/srep12644.
100. Willcocks LC, Carr EJ, Niederer H a, et al. A defunctioning polymorphism in FCGR2B is associated with protection against malaria but susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(17):7881-7885. doi:10.1073/pnas.0915133107.
101. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-939. doi:10.1056/NEJMra071297.
102. Araújo-Fernández S, Ahijón-Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus.* 2014;23(2014):545-553. doi:10.1177/0961203314523871.
103. Ramos-Casals M, Brito-Zer??n P, Mu??oz S, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(4):242-251. doi:10.1097/MD.0b013e3181441a68.
104. Patel D, Richardson B. Chapter 39 - Drug-Induced Lupus: Etiology, Pathogenesis, and Clinical Aspects A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHB-T-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:484-494. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00039-X.
105. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nuñez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(7):534-538. doi:10.1136/ard.52.7.534.
106. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: Silica, sunlight, solvents. *Rheumatology.* 2010;49(11):2172-2180. doi:10.1093/rheumatology/keq214.
107. Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice. *Clin Exp Immunol.* 2003;131(3):415-421. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1808650&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 5, 2015.
108. Lipworth L, Holmich LR, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: no association. *Semin Immunopathol.* 2011;33(3):287-294. doi:10.1007/s00281-010-0238-4.

109. Grant WB. Solar UV-B radiation is linked to the geographic variation of mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus*. 2004;13(4):281-282. doi:10.1191/0961203304lu522xx.
110. Walsh SJ, Gilchrist a. Geographical clustering of mortality from systemic lupus erythematosus in the United States: contributions of poverty, Hispanic ethnicity and solar radiation. *Lupus*. 2006;15(10):662-670. doi:10.1191/0961203306071455.
111. Mak A, Tay S. Environmental Factors, Toxicants and Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16043-16056. doi:10.3390/ijms150916043.
112. Barbhैया M, Costenbader K. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(6):588-595. doi:10.1177/0961203314530488.
113. Chervonsky A V. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol*. 2010;11(1):28-35. doi:10.1038/ni.1801.
114. Mu Q, Zhang H, Luo XM. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? *Front Immunol*. 2015;6(NOV):1-10. doi:10.3389/fimmu.2015.00608.
115. Thompson LJ, Lai J-F, Valladao AC, Thelen TD, Urry ZL, Ziegler SF. Conditioning of naive CD4+ T cells for enhanced peripheral Foxp3 induction by nonspecific bystander inflammation. *Nat Immunol*. 2016;2(c):0-2. doi:10.1038/ni.3329.
116. Brown EM, Arrieta MC, Finlay BB. A fresh look at the hygiene hypothesis: How intestinal microbial exposure drives immune effector responses in atopic disease. *Semin Immunol*. 2013;25(5):378-387. doi:10.1016/j.smim.2013.09.003.
117. Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):390-396. doi:10.1097/ACI.0000000000000101.
118. McCoy KD, Köller Y. New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. *Clin Immunol*. 2014;159(2):170-176. doi:10.1016/j.clim.2015.05.007.
119. Alam A, Leoni G, Quiros M, et al. The microenvironment of injured murine gut elicits a local pro-restitutive microbiota. *Nat Microbiol*. 2016;1(2):1-8. doi:10.1038/nmicrobiol.2015.21.
120. Fung TC, Bessman NJ, Hepworth MR, et al. Lymphoid-Tissue-Resident Commensal Bacteria Promote Members of the IL-10 Cytokine Family to Establish Mutualism. *Immunity*. 2016;44(3):634-646. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.019.
121. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1097-1104. doi:10.1172/JCI200114235.
122. Iranzo J, Villoslada P. Autoimmunity and tumor immunology: two facets of a probabilistic immune system. *BMC Syst Biol*. 2014;8(1):120. doi:10.1186/s12918-014-0120-4.
123. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):85-95. <http://dx.doi.org/10.1038/nri724>.
124. Giancchetti E, Fierabracci A. Gene/environment interactions in the pathogenesis of autoimmunity: New insights on the role of Toll-like receptors. *Autoimmun Rev*. 2015;14(11):971-983. doi:10.1016/j.autrev.2015.07.006.
125. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, et al. Articles Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;6736(16). doi:10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
126. Trela M, Nelson PN, Rylance PB. The role of molecular mimicry and other factors in the association of Human Endogenous Retroviruses and autoimmunity. *Apmis*. 2016;124(1-2):88-104. doi:10.1111/apm.12487.
127. Kamen DL. Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(3):401-12, vii. doi:10.1016/j.rdc.2014.05.003.
128. Brooks WH, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmune diseases: The X chromosome-nucleolus nexus. *Front Genet*. 2015;6(FEB):1-20. doi:10.3389/fgene.2015.00022.
129. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):850-857. doi:10.1016/j.autrev.2014.04.005.
130. Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Lida N, Hashimoto H. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(6):360-362.
131. Rigante D, Esposito S. Infections and Systemic Lupus Erythematosus: Binding or Sparring Partners? *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17331-17343. doi:10.3390/ijms160817331.

132. Stratta P, Canavese C, Ciccone G, et al. Correlation between cytomegalovirus infection and Raynaud's phenomenon in lupus nephritis. *Nephron*. 1999;82(2):145-154. doi:45391.
133. Maldonado M a, Kakkanaiah V, MacDonald GC, et al. The role of environmental antigens in the spontaneous development of autoimmunity in MRL-lpr mice. *J Immunol*. 1999;162(11):6322-6330.
134. Marques CPC, Maor Y, de Andrade MS, Rodrigues VP, Benatti BB. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4. *Clin Exp Immunol*. 2015:n/a-n/a. doi:10.1111/cei.12708.
135. Versini M, Jeandel P, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med*. 2015;13:81. doi:10.1186/s12916-015-0306-7.
136. Maizels RM, Mcorley HJ, Smyth DJ. Helminths in the hygiene hypothesis: Sooner or later? *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):38-46. doi:10.1111/cei.12353.
137. Bashi T, Bizzaro G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):98-104. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.004.
138. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2005;25(SUPPL.):74-80. doi:10.1016/j.jaut.2005.09.024.
139. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population-and clinic-based studies. *Lupus*. 2006;15(11):728-736. doi:10.1177/0961203306069346.
140. Sobel ES, Gianini J, Butfiloski EJ, Croker BP, Schifffenbauer J, Roberts SM. Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides in (NZB x NZW)F1 mice. *Environ Health Perspect*. 2005;113(3):323-328. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1253759&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 15, 2015.
141. Dar SA, Das S, Ramachandran VG, et al. Alterations in T-lymphocyte sub-set profiles and cytokine secretion by PBMC of systemic lupus erythematosus patients upon in vitro exposure to organochlorine pesticides. *J Immunotoxicol*. February 2012. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/1547691X.2011.642103?journalCode=iimt20>. Accessed November 25, 2015.
142. Parks CG, De Roos AJ. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(6):527-536. doi:10.1177/0961203313511680.
143. Jochmanová I, Lazúrová Z, Rudnay M, Bačová I, Mareková M, Lazúrová I. Environmental estrogen bisphenol A and autoimmunity. *Lupus*. 2015;24(4-5):392-399. doi:10.1177/0961203314560205.
144. Tsai PC, Ko YC, Huang W, Liu HS, Guo YL. Increased liver and lupus mortalities in 24-year follow-up of the Taiwanese people highly exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Sci Total Environ*. 2007;374(2-3):216-222. doi:10.1016/j.scitotenv.2006.12.024.
145. Kilburn KH, Warshaw RH. Prevalence of symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) and of fluorescent antinuclear antibodies associated with chronic exposure to trichloroethylene and other chemicals in well water. *Environ Res*. 1992;57(1):1-9.
146. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31(10):1928-1933.
147. Valadés PS-P, Paz MP de la, Copa P d. A, Ribota OG, Borda IA. Toxic oil syndrome: Survival in the whole cohort between 1981 and 1995. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(7):701-708. doi:10.1016/S0895-4356(03)00119-7.
148. Gelpí E, Posada de la Paz M, Terracini B, et al. The spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset: A multidisciplinary review of scientific knowledge. *Environ Health Perspect*. 2002;110(5):457-464. doi:10.1289/ehp.02110457.
149. Carreira PE, Montalvo MG, Kaufman LD, Silver RM, Izquierdo M, Gomez-Reino JJ. Antiphospholipid antibodies in patients with eosinophilia myalgia and toxic oil syndrome. *J Rheumatol*. 1997;24(1):69-72.
150. Philen RM, Posada M, Parks CG, Cooper GS. Toxic oil syndrome and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8–10, 1991, World Health Organization Meeting report. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23(2):104-124. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(05)80017-4.
151. Pollard KM. Environment, autoantibodies, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2015;6(FEB):1-4. doi:10.3389/fimmu.2015.00060.
152. Crowe W, Doherty L, Watson G, et al. Mercury in Hair Is Inversely Related to Disease Associated Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;13(1). doi:10.3390/ijerph13010075.

153. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):849-857. doi:10.1002/art.20049.
154. Selmi C, Leung PSC, Sherr DH, et al. Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: A national institute of environmental health sciences expert panel workshop. *J Autoimmun.* 2012;39(4):272-284. doi:10.1016/j.jaut.2012.05.007.
155. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J258-J265. doi:10.1016/j.jaut.2009.12.003.
156. Xu D, You X, Wang Z, et al. Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research group registry VI: Effect of cigarette smoking on the clinical phenotype of Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One.* 2015;10(8):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0134451.
157. Bernatsky S, Smargiassi A, Johnson M, et al. Fine particulate air pollution, nitrogen dioxide, and systemic autoimmune rheumatic disease in Calgary, Alberta. *Environ Res.* 2015;140:474-478. doi:10.1016/j.envres.2015.05.007.
158. Bernatsky S, Fournier M, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E. Associations between ambient fine particles levels and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Environ Health Perspect.* 2011;119(1):45-49. doi:10.1289/ehp.1002123.
159. Berghofer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 Ligands Induce Higher IFN- Production in Females. *J Immunol.* 2006;177(4):2088-2096. doi:10.4049/jimmunol.177.4.2088.
160. Demas GE, Nelson RJ. *Ecoimmunology.* Oxford: Oxford University Press; 2012.
161. Khan D, Dai R, Ansar Ahmed S. Sex differences and estrogen regulation of miRNAs in lupus, a prototypical autoimmune disease. *Cell Immunol.* 2015;294(2):70-79. doi:10.1016/j.cellimm.2015.01.004.
162. Chakravarty EF. Chapter 38 - Reproductive and Hormonal Issues in Women with Autoimmune Diseases A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:473-483. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00038-8.
163. Lahita RG. 7 - GENDER AND AGE IN LUPUS BT - Systemic Lupus Erythematosus (Fourth Edition). In: San Diego: Academic Press; 2004:203-221. doi:https://doi.org/10.1016/B978-012433901-9/50010-7.
164. Berrih-Aknin S, Panse R Le, Dragin N. AIRE: a missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):21-32. doi:10.1111/nyas.13529.
165. C. G, G. G, L. P, et al. Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus - An Immunological Dilemma. *J Immunol Res.* 2015;2015:241547. doi:10.1155/2015/241547.
166. de Jong AJ, Kloppenburg M, Toes REM, Ioan-Facsinay A. Fatty acids, lipid mediators, and T-cell function. *Front Immunol.* 2014;5(OCT):3-9. doi:10.3389/fimmu.2014.00483.
167. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000. doi:10.1016/j.autrev.2014.07.001.
168. Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ. *Nutritional Effects on T-Cell Immunometabolism.* Vol 47.; 2017. doi:10.1002/eji.201646423.
169. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism.* 2015;64(1):92-104. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.014.
170. Reis BS, Lee K, Fanok MH, et al. Leptin Receptor Signaling in T Cells Is Required for Th17 Differentiation. *J Immunol.* 2015;194(11):5253-5260. doi:10.4049/jimmunol.1402996.
171. Amarilyo G, Iikuni N, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin enhances availability of apoptotic cell-derived self-antigen in systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2014;9(11):1-5. doi:10.1371/journal.pone.0112826.
172. Saucillo DC, Gerriets VA, Sheng J, Rathmell JC, Maciver NJ. Leptin metabolically licenses T cells for activation to link nutrition and immunity. *J Immunol.* 2014;192(1):136-144. doi:10.4049/jimmunol.1301158.
173. Li H, Zhang T, Leng R, Li X, Li X, Pan H. Plasma/Serum Leptin Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2015;46(7):551-556. doi:10.1016/j.arcmed.2015.09.005.
174. Zhao J, Wu H, Langefeld CD, et al. Genetic associations of leptin-related polymorphisms with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2015;161(2):157-162. doi:10.1016/j.clim.2015.09.007.
175. Fujita Y, Fujii T, Mimori T, et al. Deficient leptin signaling ameliorates systemic lupus erythematosus lesions in MRL/Mp-

- Fas lpr mice. *J Immunol.* 2014;192(3):979-984. doi:10.4049/jimmunol.1301685.
176. Hutcheson J, Ye Y, Han J, et al. Resistin as a potential marker of renal disease in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(3):435-443. doi:10.1111/cei.12473.
177. Abella V, Scotece M, Conde J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/343746.
178. Das UN. Lipoxins as biomarkers of lupus and other inflammatory conditions. *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):76. doi:10.1186/1476-511X-10-76.
179. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. *Minist Sanidad, Serv Soc e Igualdad Serv Evaluación del Serv Canar la Salud; 2015 Guías Práctica Clínica en el SNS.* http://portal.guiasalud.es/GPC/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf.
180. Jeganathan V, Peeva E, Diamond B. Hormonal milieu at time of B cell activation controls duration of autoantibody response. *J Autoimmun.* 2014;53(C):46-54. doi:10.1016/j.jaut.2014.02.007.
181. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:290-303. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x.
182. Dhabhar FS, McEwen BS. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(3):1059-1064. doi:10.1073/pnas.96.3.1059.
183. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: Buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8638-8683. doi:10.3390/ijms14048638.
184. Härle P, Straub RH, Wiest R, et al. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):51-56. doi:10.1136/ard.2005.038059.
185. Medrano-Campillo P, Sarmiento-Soto H, Álvarez-Sánchez N, et al. Evaluation of the immunomodulatory effect of melatonin on the T-cell response in peripheral blood from systemic lupus erythematosus patients. *J Pineal Res.* 2015;58(2):219-226. doi:10.1111/jpi.12208.
186. Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Munoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus.* 1998;7(6):414-419.
187. McMurray RW. Nonstandard and adjunctive medical therapies for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;45(1):86-100. doi:10.1002/1529-0131(200102)45:1<86::AID-ANR89>3.0.CO;2-A.
188. Vera-Lastra O, Mendez C, Jara LJ, et al. Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2140-2146.
189. Jara LJ, Cruz-Cruz P, Saavedra MA, et al. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus: A pilot clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:297-304. doi:10.1196/annals.1423.031.
190. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Autoimmunity Reviews Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A465-A470. doi:10.1016/j.autrev.2011.11.009.
191. Qian Q, Liuqin L, Hao L, et al. The effects of bromocriptine on preventing postpartum flare in systemic lupus erythematosus patients from South China. *J Immunol Res.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/316965.
192. Costanza M, Binart N, Steinman L, Pedotti R. Prolactin: A versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmun Rev.* 2015;14(3):223-230. doi:10.1016/j.autrev.2014.11.005.
193. Azrielant S, Shoenfeld Y. Eppur Si Muove : vitamin D is essential in preventing and modulating SLE. *Lupus.* 2016;0:1-10.
194. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, Burgos PI. Immune response modulation by Vitamin D: Role in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2015;6(OCT):1-7. doi:10.3389/fimmu.2015.00513.
195. Liao X, Ren J, Wei CH, et al. Paradoxical effects of all-trans-retinoic acid on lupus-like disease in the MRL/lpr mouse model. *PLoS One.* 2015;10(3):1-21. doi:10.1371/journal.pone.0118176.
196. Miyabe Y, Miyabe C, Nanki T. Could retinoids be a potential treatment for rheumatic diseases? *Rheumatol Int.* 2014;35(1):35-41. doi:10.1007/s00296-014-3067-2.
197. Handono K, Firdausi SN, Pratama MZ, Endharti AT, Kalim H. Vitamin A improve Th17 and Treg regulation in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2016. doi:10.1007/s10067-016-3197-x.
198. Rodríguez Huerta MD, Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Í, Cuellar-Pompa L, Quirós-López R, Serrano-Aguilar P. Healthy

- lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(4):463-470. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.09.003.
199. Elkan a.-CA-C, Anania C, Gustafsson T, Jogestrand T, Hafstrom I, Frostegard J. Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus*. 2012;21(13):1405-1411. doi:10.1177/0961203312458471.
 200. Arriens C, Hynan LS, Lerman RH, Karp DR, Mohan C. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutr J*. 2015;14:82. doi:10.1186/s12937-015-0068-2.
 201. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):737-63, viii.
 202. Roussou E, Iacovou C, Weerakoon A, Ahmed K. Stress as a trigger of disease flares in SLE. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1367-1370. doi:10.1007/s00296-011-2292-1.
 203. Haupt M, Millen S, Janner M, Falagan D, Fischer-Betz R, Schneider M. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1618-1623. doi:10.1136/ard.2004.029926.
 204. J. Z, W. W, C.M. W. Effects of psychological interventions for patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2012;21(10):1077-1087. doi:http://dx.doi.org/10.1177/0961203312447667.
 205. Misra DP, Jain VK, Negi VS. Splenectomy increases the subsequent risk of systemic lupus erythematosus: a word of caution. *Rheumatol Int*. 2016;36(2):277-278. doi:10.1007/s00296-015-3388-9.
 206. Yung R, Williams R, Johnson K, et al. Mechanisms of drug-induced lupus. III. Sex-specific differences in T cell homing may explain increased disease severity in female mice. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1334-1343. doi:10.1002/1529-0131(199707)40:7<1334::AID-ART19>3.0.CO;2-8.
 207. Silverstein A. *A History of Immunology*.; 2009. doi:10.1016/B978-0-12-370586-0.X0001-7.
 208. Burnet FM. Immunological recognition of self. *Scand J Immunol*. 1991;33(1):6-13. doi:10.1111/j.1365-3083.1991.tb02487.x.
 209. Burnet FM. *Autoimmunity and Autoimmune Disease: A Survey for Physician or Biologist*. Lancaster: Medical and Technical Pub.; 1972.
 210. Taleb NN. *El Cisne Negro: El Impacto de Lo Altamente Improbable*. PAIDOS IBÉRICA; 2011.
 211. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med*. 2002;75(5-6):247-260.
 212. Callard R, George AJ, Stark J. Cytokines, chaos, and complexity. *Immunity*. 1999;11(5):507-513.
 213. Ibáñez E. La compleja relación entre el caos y la complejidad. http://www.fcb.unl.edu.ar/eventos/jornadasquimica/files/Ponencia_la_compleja_relacion_entre_el_caos_y_la_complejidad.pdf.
 214. Kaneko K. The challenges facing systemic approaches in biology: An interview with Kunihiko Kaneko. *Front Physiol*. 2011;2 DEC(December):1-4. doi:10.3389/fphys.2011.00093.
 215. Dobzhansky T. Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution. *Am Biol Teach*. 1973;35(3):125-129. doi:10.2307/4444260.
 216. Flajnik MF. Re-evaluation of the Immunological Big Bang. *Curr Biol*. 2014;24(21):R1060-R1065. doi:10.1016/j.cub.2014.09.070.
 217. Boehm T, Bleul CC. The evolutionary history of lymphoid organs. *Nat Immunol*. 2007;8(2):131-135. doi:10.1038/ni1435.
 218. Boehm T. Evolution of vertebrate immunity. *Curr Biol*. 2012;22(17):R722-R732. doi:10.1016/j.cub.2012.07.003.
 219. Boehm T, Hess I, Swann JB. Evolution of lymphoid tissues. *Trends Immunol*. 2012;33(6):315-321. doi:10.1016/j.it.2012.02.005.
 220. McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature*. 2007;445(January):153. doi:10.1038/445153a.
 221. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science (80-)*. 2010;330(6012):1768-1773. doi:10.1126/science.1195568.
 222. Rigoni R, Fontana E, Guglielmetti S, et al. Intestinal microbiota sustains inflammation and autoimmunity induced by hypomorphic RAG defects. *J Exp Med*. 2016;jem.20151116. doi:10.1084/jem.20151116.

223. Rolff J. Why did the acquired immune system of vertebrates evolve? *Dev Comp Immunol.* 2007;31(5):476-482. doi:10.1016/j.dci.2006.08.009.
224. Raberg L, Vestberg M, Hasselquist D, Holmdahl R, Svensson E, Nilsson JA. Basal metabolic rate and the evolution of the adaptive immune system. *Proc R Soc B-Biological Sci.* 2002;269(1493):817-821. doi:10.1098/rspb.2001.1953.
225. Kim KD, Zhao J, Auh S, et al. Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nat Med.* 2007;13(10):1248-1252. doi:10.1038/nm1633.
226. Usharauli D. Chronic infection and the origin of adaptive immune system. *Med Hypotheses.* 2010;75(2):241-243. doi:10.1016/j.mehy.2010.02.031.
227. Viney ME, Riley EM, Buchanan KL. Optimal immune responses: Immunocompetence revisited. *Trends Ecol Evol.* 2005;20(12):665-669. doi:10.1016/j.tree.2005.10.003.
228. Capasso LL. Antiquity of cancer. *Int J Cancer.* 2005;113(1):2-13. doi:10.1002/ijc.20610.
229. Robert J. Comparative study of tumorigenesis and tumor immunity in invertebrates and nonmammalian vertebrates. *Dev Comp Immunol.* 2010;34(9):915-925. doi:10.1016/j.dci.2010.05.011.
230. Nakanishi T, Aoyagi K, Xia C, Dijkstra JM, Ototake M. Specific cell-mediated immunity in fish. *Vet Immunol Immunopathol.* 1999;72(1-2):101-109. doi:10.1016/S0165-2427(99)00122-1.
231. Peiris TH, Hoyer KK, Oviedo NJ. Innate immune system and tissue regeneration in planarians: an area ripe for exploration. *Semin Immunol.* 2014;26(4):295-302. doi:10.1016/j.smim.2014.06.005.
232. Doria A, Canova M, Tonon M, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):24-28. doi:10.1016/j.autrev.2008.07.019.
233. Kowal C, Weinstein A, Diamond B. Molecular mimicry between bacterial and self antigen in a patient with systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol.* 1999;29(6):1901-1911. doi:10.1002/(SICI)1521-4141(199906)29:06<1901::AID-IMMU1901>3.0.CO;2-L.
234. Chen M, Von Mikecz A. Proteasomal processing of nuclear autoantigens in systemic autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):117-122. doi:10.1016/j.autrev.2004.08.038.
235. Zhang W, Winkler T, Kalden JR, Reichlin M. Isolation of human anti-idiotypes broadly cross reactive with anti-dsDNA antibodies from patients with Systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2001;53(2):192-197.
236. Tzioufas AG, Routsias JG. Idiotype, anti-idiotype network of autoantibodies. Pathogenetic considerations and clinical application. *Autoimmun Rev.* 2010;9(9):631-633. doi:10.1016/j.autrev.2010.05.013.
237. Urowitz MB, Isenberg DA, Wallace DJ. Safety and efficacy of hCDR1 (Edratide) in patients with active systemic lupus erythematosus: results of phase II study. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000104. doi:10.1136/lupus-2015-000104.
238. Pradeu T, Jaeger S, Vivier E. The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? *Nat Rev Immunol.* 2013;13(10):764-769. doi:10.1038/nri3521.
239. McKinney EF, Lee JC, Jayne DR, Lyons PA, Smith KG. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. *Nature.* 2015;523(7562):612-616. doi:10.1038/nature14468.
240. Erental A, Sharon I, Engelberg-Kulka H. Two programmed cell death systems in escherichia coli: An apoptotic-like death is inhibited by the mazef-mediated death pathway. *PLoS Biol.* 2012;10(3). doi:10.1371/journal.pbio.1001281.
241. Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells. *Cell.* 2010;140(5):619-630. doi:10.1016/j.cell.2010.02.014.
242. Colonna L, Lood C, Elkon KB. Beyond apoptosis in lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(5):459-466. doi:10.1097/BOR.0000000000000083.
243. Martínez Valle F, Balada E, Ordi-Ros J, Vilardell-Tarres M. DNase 1 and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008;7(5):359-363. doi:10.1016/j.autrev.2008.02.002.
244. Dieker J, Hilbrands L, Thielen A, Dijkman H, Berden JH, van der Vlag J. Enhanced activation of dendritic cells by autologous apoptotic microvesicles in MRL/lpr mice. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1-14. doi:10.1186/s13075-015-0617-2.
245. Podolska MJ, Biermann MH, Maueröder C, Hahn J, Herrmann M. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res.* 2015;8:161-171. doi:10.2147/JIR.S70325.
246. Sanchez E, Sabio JM, Callejas JL, et al. Study of a functional polymorphism in the p53 gene in systemic lupus erythematosus: lack of replication in a Spanish population. *Lupus.* 2006;15(10):658-661.

247. Goodnow CC. Multistep Pathogenesis of Autoimmune Disease. *Cell*. 2007;130(1):25-35. doi:10.1016/j.cell.2007.06.033.
248. Brodnicki TC. Somatic Mutation and Autoimmunity. *Cell*. 2007;131(7):1220-1221. doi:10.1016/j.cell.2007.12.006.
249. Daszkiewicz L, Vázquez-Mateo C, Rackov G, et al. Distinct p21 requirements for regulating normal and self-reactive T cells through IFN- γ production. *Sci Rep*. 2015;5:7691. doi:10.1038/srep07691.
250. Kim K, Sung Y-K, Kang CP, Choi C-B, Kang C, Bae S-C. A regulatory SNP at position -899 in CDKN1A is associated with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Genes Immun*. 2009;10(5):482-486. doi:10.1038/gene.2009.5.
251. Yaniv G, Twig G, Shor DBA, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev*. 2015;14(1):75-79. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.003.
252. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies — quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;12(2):1-9. doi:10.1038/nrrheum.2015.151.
253. Kowalski MP, Krude T. Functional roles of non-coding Y RNAs. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;66:20-29. doi:10.1016/j.biocel.2015.07.003.
254. Wolin SL, Cedervall T. The La Protein. *Annu Rev Biochem*. 2002;71:375-403.
255. Zieve GW, Khusial PR. The anti-Sm immune response in autoimmunity and cell biology. *Autoimmun Rev*. 2003;2(5):235-240. doi:10.1016/S1568-9972(03)00018-1.
256. Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2007;6(3):119-125. doi:10.1016/j.autrev.2006.07.004.
257. Gatto M, Iaccarino L, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Clinical and pathologic considerations of the qualitative and quantitative aspects of lupus nephritogenic autoantibodies: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;69:1-11. doi:10.1016/j.jaut.2016.02.003.
258. Decker P. Nucleosome autoantibodies. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):48-60. doi:10.1016/j.cca.2005.11.009.
259. Zhu X-W, Wang Y, Wei Y-H, et al. Comprehensive Assessment of the Association between FCGRs polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: Evidence from a Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2016;6(July):31617. doi:10.1038/srep31617.
260. Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *J Autoimmun*. 2013;41:46-49. doi:10.1016/j.jaut.2013.01.006.
261. Lobo PI. Role of natural autoantibodies and natural IgM anti-leucocyte autoantibodies in health and disease. *Front Immunol*. 2016;7(198):1-24. doi:10.3389/fimmu.2016.00198.
262. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016;1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208562.
263. Xu Y, Zhuang H, Han S, et al. Mechanisms of tumor necrosis factor alpha antagonist-induced lupus in a murine model. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):225-237. doi:10.1002/art.38882.
264. Kamal A. The efficacy of novel B cell biologics as the future of SLE treatment: A review. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1094-1101. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.020.
265. Hedrich CM, Rauen T, Apostolidis SA, et al. Stat3 promotes IL-10 expression in lupus T cells through trans-activation and chromatin remodeling. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(37):13457-13462. doi:10.1073/pnas.1408023111.
266. Thaxton JE, Sharma S. Interleukin-10: A Multi-Faceted Agent of Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):482-491. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x.
267. Narain S, Furie R. Update on clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):477-487. doi:10.1097/BOR.0000000000000311.
268. Mak A, Kow NY. The pathology of t cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/419029.
269. Meng X-M, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):493-503. doi:10.1038/nrneph.2014.114.
270. Wang C-M, Chang S-W, Wu Y-JJ, et al. Genetic variations in Toll-like receptors (TLRs 3/7/8) are associated with systemic lupus erythematosus in a Taiwanese population. *Sci Rep*. 2014;4:1-9. doi:10.1038/srep03792.
271. Xu Y, Zhuang H, Han S, et al. Mechanisms of TNF α antagonist-induced lupus in a murine model. *Arthritis Rheumatol*

- (Hoboken, NJ). 2015;67(1):225-237. doi:10.1002/art.38882.
272. Blanco P, Ueno H, Schmitt N. T follicular helper (Tfh) cells in lupus: Activation and involvement in SLE pathogenesis. *Eur J Immunol*. 2015;281-290. doi:10.1002/eji.201545760.
273. Panigrahi AK, Goodman NG, Eisenberg R a, Rickels MR, Naji A, Luning Prak ET. RS rearrangement frequency as a marker of receptor editing in lupus and type 1 diabetes. *J Exp Med*. 2008;205(13):2985-2994. doi:10.1084/jem.20082053.
274. Alaaeddine N, Hassan GS, Yacoub D, Mourad W. CD154: an immunoinflammatory mediator in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:490148. doi:10.1155/2012/490148.
275. Ram B, Singh R, Kumar V, et al. Can Upregulate Autoimmunity in Murine. 1995;181(June).
276. Aas-Hanssen K, Thompson KM, Bogen B, Munthe LA. Systemic Lupus Erythematosus: Molecular Mimicry between AntidsDNA CDR3 Idiotype, Microbial and Self Peptides—As Antigens for Th Cells. *Front Immunol*. 2015;6(July):1-10. doi:10.3389/fimmu.2015.00382.
277. Duhlin A, Chen Y, Wermeling F, et al. Selective Memory to Apoptotic Cell-Derived Self-Antigens with Implications for Systemic Lupus Erythematosus Development. *J Immunol*. 2016;197(7):2618-2626. doi:10.4049/jimmunol.1401129.
278. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest*. 1996;97(9):2063-2073. doi:10.1172/JCI118643.
279. Luo CT, Liao W, Dadi S, Toure A, Li MO. Graded Foxo1 activity in Treg cells differentiates tumour immunity from spontaneous autoimmunity. *Nature*. 2016;529(7587):532-536. doi:10.1038/nature16486.
280. Nie J, Li YY, Zheng SG, Tsun A, Li B. FOXP3+ Treg cells and gender bias in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2015;6(SEP):1-13. doi:10.3389/fimmu.2015.00493.
281. Abul Abbas, Andrew H. Lichtman SP. *Cellular and Molecular Immunology*.; 2014. doi:10.1016/B978-0-7020-3369-8.00001-X.
282. Yin S, Mao Y, Li X, et al. Hyperactivation and in situ recruitment of inflammatory V δ 2 T cells contributes to disease pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2015;5(August):14432. doi:10.1038/srep14432.
283. Ma H, Yuan Y, Zhao L, et al. Association of $\gamma\delta$ t cell compartment size to disease activity and response to therapy in SLE. *PLoS One*. 2016;11(6):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0157772.
284. Bonanni A, Vaglio A, Bruschi M, et al. Multi-antibody composition in lupus nephritis: Isotype and antigen specificity make the difference. *Autoimmun Rev*. 2015. doi:10.1016/j.autrev.2015.04.004.
285. Hanrahan P. The great pretender. Systemic lupus erythematosus. *Aust Fam Physician*. 2001;30(7):636-640.
286. Ale'ed AA, Al-Mayouf SM. Systemic lupus erythematosus in Arab children. Differences and similarities with different ethnicities. *Saudi Med J*. 2014;35(6):566-571. <http://www.smj.org.sa/index.php/smj/article/view/8141/6669>.
287. Rezaei N, Pourpak Z, Aghamohammadi A, et al. Consanguinity in primary immunodeficiency disorders; the report from Iranian primary immunodeficiency registry. *Am J Reprod Immunol*. 2006;56(2):145-151. doi:10.1111/j.1600-0897.2006.00409.x.
288. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger a L, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(1):55-64.
289. Burgos PI, McGwin G, Reveille JD, Vilá LM, Brown EE, Alarcon GS. Is familial lupus different from sporadic lupus? Data from LUMINA (LXXIII), a multiethnic US cohort. *Lupus*. 2010;19(11):1331-1336. doi:10.1177/0961203310375264.
290. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. March 2016. doi:10.1002/acr.22881.
291. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995;34(9):866-872.
292. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016;25(14):1542-1550. doi:10.1177/0961203316644333.
293. Lehman TJA. Chapter 40 - SLE in Childhood and Adolescence A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:495-505. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00040-6.
294. González B, Hernández P, Olguín H, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*. 2005;14(11):918-923. doi:10.1191/0961203303lu2183xx.

295. Chen YM, Lin CH, Chen HH, et al. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology*. 2014;53(1):180-185. doi:10.1093/rheumatology/ket330.
296. Boddaert J, Le D, Huong T, et al. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. A Personal Series of 47 Patients and Pooled Analysis of 714 cases in the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348-359. doi:10.1097/01.md.0000147737.57861.7c.
297. Voulgari P V, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos a a. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus*. 2002;11(11):722-729. doi:10.1191/0961203302lu253oa.
298. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus*. 2005;14(12):938-946.
299. Lu L, Wallace D, Ishimori M, Scofield R, Weisman M. Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010;19(2):119-129. doi:10.1177/0961203309350755.
300. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2108-2115. doi:10.1093/rheumatology/ket160.
301. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri M. Differences between Male and Female Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Population. *J Rheumatol*. 2013;39(4):759-769. doi:10.3899/jrheum.111061.Differences.
302. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-262. doi:10.1093/rheumatology/kev311.
303. Dooley MA. Chapter 35 - Clinical and Epidemiologic Features of Lupus Nephritis A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:438-454. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00035-2.
304. West SG. Chapter 29 - Clinical Aspects of the Nervous System A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:368-381. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00029-7.
305. Aranow C, Diamond B, Mackay M. Chapter 28 - Pathogenesis of the Nervous System A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:363-367. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00028-5.
306. Ruiz-Iratorza G, Khamashta M. Chapter 27 - Cardiopulmonary Disease in SLE A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:352-362. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00027-3.
307. Hallegua DS, Venuturupalli S. Chapter 33 - Gastrointestinal and Hepatic Manifestations A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:415-425. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00033-9.
308. Chong BF, Werth VP. Chapter 24 - Skin Disease in Cutaneous Lupus Erythematosus A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:319-332. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00024-8.
309. Rosenbaum JT, Trune DR, Barkhuizen A, Lim L. Chapter 31 - Ocular, Aural, and Oral Manifestations A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:393-400. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00031-5.
310. Navarra S V, Torralba TP. Chapter 25 - The Musculoskeletal System and Bone Metabolism A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:333-340. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00025-X.
311. Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2002;113(5):419-423. doi:10.1016/S0002-9343(02)01223-8.
312. Karpouzas GA. Chapter 34 - Hematologic and Lymphoid Abnormalities in SLE A2 - Wallace, Daniel J. In: Hahn BHBT-DLE and RS (Eighth E, ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013:426-437. doi:https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00034-0.
313. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. *Williams Hematology*; 2010. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
314. Gormezano NWS, Otsuzi CI, Barros DL, et al. Macrophage activation syndrome: A severe and frequent manifestation of acute pancreatitis in 362 childhood-onset compared to 1830 adult-onset systemic lupus erythematosus patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;(455):1-5. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.10.015.

315. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun.* 2013;42:130-135. doi:10.1016/j.jaut.2012.12.009.
316. Li N, Wang JC, Zhu MH, et al. Pathologic diagnosis of spontaneous splenic rupture in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(2):273-280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23330013>. Accessed December 4, 2017.
317. Carli L, Tani C, Querci F, et al. Analysis of the prevalence of cataracts and glaucoma in systemic lupus erythematosus and evaluation of the rheumatologists' practice for the monitoring of glucocorticoid eye toxicity. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1071-1073. doi:10.1007/s10067-013-2214-6.
318. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):135-141. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306629.
319. Black RJ, Hill CL, Lester S, Dixon WG. The Association between Systemic Glucocorticoid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166468. doi:10.1371/journal.pone.0166468.
320. Moriarty T, O'Sullivan M, Tam A, Gonçalves RM, Wall JG. Systemic lupus erythematosus in Portugal: Diagnosis and disease awareness from 1970 to 2001. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(10):995-999. doi:10.1023/A:1025854611531.
321. Simmons SC, Smith L, Chang-miller A, Keddiss MT. Antinuclear Antibody-Negative Lupus Nephritis with Full House Nephropathy : A Case Report and Review of the Literature. *Am J Nephrol.* 2015;42:451-459. doi:10.1159/000443747.
322. Petri M, Orbai A, Alarco GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473.
323. Klein LR, Elmets CA, Callen JP. Photoexacerbation of cutaneous lupus erythematosus due to ultraviolet A emissions from a photocopier. *Arthritis Rheum.* 1995;38(8):1152-1156.
324. Garcia Morales M. La sexualidad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. 2012.
325. Zandman-Goddard G, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: from the bench to the bedside. *Lupus.* 2009;18(10):884-888. doi:10.1177/0961203309106921.
326. Suntharalingam G, Perry M, Ward S, et al. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355(10):1018-1028.
327. Sidiropoulos P, Boumpas D. Lessons learned from anti-CD40L treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2004;13(5):391-397. doi:10.1191/0961203304lu1032oa.
328. Dyer O. Experimental drug that injured UK volunteers resumes in human trials. *BMJ.* 2015;350(apr02 12):h1831. doi:10.1136/bmj.h1831.
329. Tabares P, Berr S, R??mer PS, et al. Human regulatory T cells are selectively activated by low-dose application of the CD28 superagonist TGN1412/TAB08. *Eur J Immunol.* 2014;44(4):1225-1236. doi:10.1002/eji.201343967.
330. Kenter MJH, Cohen AF. The return of the prodigal son and the extraordinary development route of antibody TGN1412 - Lessons for drug development and clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(4):545-547. doi:10.1111/bcp.12605.
331. Mok CC. Towards new avenues in the management of lupus glomerulonephritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(4):221-234. doi:10.1038/nrrheum.2015.174.
332. Clowse MEB, Wallace DJ, Furie RA, et al. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017;69(2):362-375. doi:10.1002/art.39856.
333. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, et al. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a 24-week Randomized, Placebo-Controlled, Phase IIb Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* October 2017. doi:10.1002/art.40360.
334. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1474-1478. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206530.
335. Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, de Gruijl TD, Jansen G. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1-10. doi:10.1186/s13075-015-0529-1.
336. Karassa FB, Magliano M, Isenberg DA, Report C. Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):58-60.

337. Mahieu M, Yount S, Ramsey-Goldman R. Patient-Reported Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):253-263. doi:10.1177/0963721414541462.Self-Control.
338. Sutanto B, Singh-Grewal D, McNeil HP, et al. Experiences and perspectives of adults living with systemic lupus erythematosus: Thematic synthesis of qualitative studies. *Arthritis Care Res*. 2013;65(11):1752-1765. doi:10.1002/acr.22032.
339. Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus on Employment and Work Productivity: Data from a Large Cohort in the Southeastern United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):878-887. doi:10.1002/acr.
340. Scofield L, Reinlib L, Alarcón GS, Cooper GS. Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: A review. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1475-1479. doi:10.1002/art.24113.
341. Yin R, Xu B, Li L, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7162. doi:10.1097/MD.00000000000007162.
342. Chan KL, Mok CC. Development of systemic lupus erythematosus in a male-to-female transsexual: the role of sex hormones revisited. *Lupus*. 2013;22(2013):1399-1402. doi:10.1177/0961203313500550.
343. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017. doi:10.1038/nrrheum.2017.102.
344. Jönsen A, Hjalte F, Willim M, et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):684-690. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.013.
345. Jonsen A, Bengtsson AA, Hjalte F, Petersson IF, Willim M, Nived O. Total cost and cost predictors in systemic lupus erythematosus - 8-years follow-up of a Swedish inception cohort. *Lupus*. 2015;24(12):1248-1256. doi:10.1177/0961203315584812.
346. Panopalis P, Petri M, Manzi S, et al. The systemic lupus erythematosus tri-nation study: Cumulative indirect costs. *Arthritis Care Res*. 2007;57(1):64-70. doi:10.1002/art.22470.
347. Cervera R, Rúa-Figueroa I, Gil-Aguado a, et al. Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: the LUCIE Study. *Rev clínica española*. 2013;213(3):127-137. doi:10.1016/j.rce.2012.11.018.
348. Krishnan E. Hospitalization and mortality of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1770-1774. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16832848.
349. Goss LB, Ortiz JR, Okamura DM, Hayward K, Goss CH. Significant Reductions in Mortality in Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Washington State from 2003 to 2011. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128920. doi:10.1371/journal.pone.0128920.
350. Kawalec PP, Malinowski KP. The indirect costs of systemic autoimmune diseases, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and sarcoidosis: a summary of 2012 real-life data from the Social Insurance Institution in Poland. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(4):667-673. doi:10.1586/14737167.2015.1065733.
351. Cho JH, Chang SH, Shin NH, et al. Costs of illness and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea. *Lupus*. 2014;23(9):949-957. doi:10.1177/0961203314524849.
352. Montoya-Rico L, Jiménez-Díaz (Dir) C. LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO. *Rev Clínica Española*. 1957;65(3):167-185. <http://www.revclinesp.es/es/lupus-eritematoso-diseminado/articulo-resumen/X0014256557117904/ER>.
353. Merrell M, Shulman L. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis*. 1955;1(1):12-32.
354. JESSAR RA, LAMONT-HAVERS RW, RAGAN C. NATURAL HISTORY OF LUPUS ERYTHEMATOSUS DISSEMINATUS*. *Ann Intern Med*. 1953;38(4):717-731. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-38-4-717>.
355. Klemperer, P.; Pollack, A.D.; and Baehr G. Pathology of Disseminated Lupus Erythematosus. *Arch Path*. 1941;32:569-631.
356. Ropes, ROPES MW. OBSERVATIONS ON THE NATURAL COURSE OF DISSEMINATED LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Medicine (Baltimore)*. 1964;43:387-391.
357. KELLUM R, HASERICK J. Systemic lupus erythematosus: A statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients. *Arch Intern Med*. 1964;113(2):200-207. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1964.00280080036008>.
358. Urman D, Rothfield NF, Urman JD, Rothfield NF. Corticosteroid treatment in systemic lupus erythematosus. Survival studies. *JAMA*. 1977;238(21):2272-2276.

359. Soffer LJ, Ludemann HH, Brill G. THE EFFECT OF CORTICOTROPIN AND ADRENAL STEROIDS ON THE MANAGEMENT OF ACUTE DISSEMINATED LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Ann N Y Acad Sci.* 1955;61(2):418-429. doi:10.1111/j.1749-6632.1955.tb42492.x.
360. Bollet AJ, Segal S, Bunim J. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus with Prednisone and Prednisolone. *J Am Med Assoc.* 1955;159(16):1501-1507. doi:10.1001/jama.1955.02960330001001.
361. McCombs RP, Patterson JF. Factors Influencing the Course and Prognosis of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 1959;260(24):1195-1204. doi:10.1056/NEJM195906112602401.
362. Leonhardt T. Long-Term Prognosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Med Scand.* 1966;179(S445):440-443. doi:10.1111/j.0954-6820.1966.tb02397.x.
363. Rupe C, Nickel S. New clinical concept of systemic lupus erythematosus: Analysis of 100 cases. *J Am Med Assoc.* 1959;171(8):1055-1061. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1959.03010260011003>.
364. FG S, JR., LITMAN N, LATTA H, Bruijn JA. Lupus glomerulonephritis: The effect of large doses of corticosteroids on renal function and renal lesions in two children. *Am J Dis Child.* 1965;110(3):302-308. doi:10.1007/978-0-387-31127-2_8.
365. Pollak VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med.* 1961;57(4):505-511. doi:10.5555/uri:pii:0022214361900439.
366. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med.* 1977;62(1):12-30. doi:10.1016/0002-9343(77)90345-X.
367. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-619. doi:10.1056/NEJM198603063141004.
368. Montoya-Rico L. TERAPEUTICA DEL LUPUS ERITEMATOSO. *Rev Clínica Española.* 1957;65(3):216-222. <http://www.revclinesp.es/es/terapeutica-del-lupus-eritematoso/articulo-resumen/X0014256557117971/ER>.
369. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbohm A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol.* 2004;31(4):713-719.
370. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing Patterns in Mortality and Disease Outcomes for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2152. doi:10.3899/jrheum.080214.
371. Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2550-2557. doi:10.1002/art.21955.
372. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221-225. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(76)90431-9.
373. Faurischou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2010;62(6):873-880. doi:10.1002/acr.20116.
374. Adelowo OO, Oguntona SA. Pattern of systemic lupus erythematosus among Nigerians. *Clin Rheumatol.* 2009;28(6):699-703. doi:10.1007/s10067-009-1139-6.
375. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan Africa. *Ethn Dis.* 2009;19(1 Suppl 1):S1-13-15.
376. Banaga ASI, Mohammed EB, Siddig RM, et al. Causes of end stage renal failure among haemodialysis patients in Khartoum State/Sudan. *BMC Res Notes.* 2015;8:502. doi:10.1186/s13104-015-1509-x.
377. Diallo AD, Niamkey E, Beda Yao B. [Chronic renal insufficiency in Cote d'Ivoire: study of 800 hospital cases]. *Bull Soc Pathol Exot.* 1997;90(5):346-348.
378. Diouf B, Niang A, Ka EHF, Badiane M, Moreira Diop T. [Chronical renal failure in one Dakar Hospital Department]. *Dakar Med.* 2003;48(3):185-188.
379. Uche EO, Ezomike UO, Chukwu JC, Ituen MA. Intensive care unit admissions in Federal Medical Centre Umuahia south east Nigeria. *Niger J Med.* 2012;21(1):70-73.
380. Human Development Report 2015, "Work For Human Development." 2015.
381. Jakes RW, Bae S-C, Louthrenoo W, Mok C, Navarra S V, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2):159-168. doi:10.1002/acr.20683.
382. Lerang K, Gilboe I-M, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus:

- a population-based cohort study. *Lupus*. 2014;23(14):1546-1552. doi:10.1177/0961203314551083.
383. Merola JF, Bermas B, Lu B, et al. Clinical Manifestations and Survival among Adults with Systemic Lupus Erythematosus according to Age at Diagnosis. *Lupus*. 2014;23(8):778-784. doi:10.1177/0961203314526291.
384. Min HK, Lee JH, Jung SM, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival. *Korean J Intern Med*. 2015;30(2):232-241. doi:10.3904/kjim.2015.30.2.232.
385. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and Cardiovascular Burden of Systemic Lupus Erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(4):680-687. doi:10.3899/jrheum.130874.Mortality.
386. Campbell R, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):458-464. doi:10.1002/art.23539.
387. Alarcón GS, McGwin, Jr. G, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VIII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum*. 2001;45(2):191-202. doi:10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.3.CO;2-U.
388. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):274-283.
389. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum*. 1995;38(10):1492-1499. doi:10.1002/art.1780381016.
390. Ward M, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1337-1344. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1996.00440110109015>.
391. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipiainen-Seppänen O. Mortality and causes of death among incident cases of systemic lupus erythematosus in Finland 2000-2008. *Lupus*. 2014;23(13):1430-1434. doi:10.1177/0961203314543919.
392. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1259-1264.
393. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(2):75-80.
394. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. II. Disease mortality and clinical factors of prognostic value. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):478-484.
395. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2006;119(8):700-706. doi:10.1016/j.amjmed.2005.11.034.
396. Hashimoto H. Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Glucocorticoids - New Recognit Our Fam Friend*. 2012. doi:10.5772/2915.
397. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*. 1990;33(1):37-48.
398. Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1065-1070. doi:10.1136/ard.61.12.1065.
399. Buján S, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortés J, Vilardell M. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:859-865.
400. Swaak a J, Nossent JC, Bronsveld W, et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(6):447-454.
401. Swaak AJ, Bronsveld W, Nieuwenhuys EJ, et al. Systemic lupus erythematosus. II. Observations on the occurrence of exacerbations in the disease course: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Rheumatol Int*. 1991;48(6):241-244. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2041982>.
402. Nossent JC, Bronsveld W, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(10):810-816. doi:10.1136/ard.48.10.810.
403. Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(2):73-80. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
404. Pouchot J. Pronostic et qualité de vie dans le lupus érythémateux systémique. *La Rev Médecine Interne*. 2000;21,

- Supple:457-460. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)90018-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(00)90018-3).
405. Gudmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol*. 1990;17(9):1162-1167.
 406. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y, Matsumoto T, Hirose S. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol*. 1987;14(3):497-501.
 407. Halberg P, Alsbjorn B, Balslov JT, et al. Systemic lupus erythematosus. Follow-up study of 148 patients. II: Predictive factors of importance for course and outcome. *Clin Rheumatol*. 1987;6(1):22-26. doi:10.1007/BF02200996.
 408. Gripenberg M, Helve T. Outcome of systemic lupus erythematosus. A study of 66 patients over 7 years with special reference to the predictive value of anti-DNA antibody determinations. *Scand J Rheumatol*. 1991;20(2):104-109.
 409. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. *Q J Med*. 1990;74(275):319-330.
 410. Sushchuk EA, Zborovskii AB. [Poor prognosis factors in SLE: results of 5-year follow-up]. Abstract. *Ter Arkh*. 2009;81(6):16-19.
 411. Heller T, Ahmed M, Siddiqi a, Wallrauch C, Bahlas S. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus*. 2007;16(11):908-914. doi:10.1177/0961203307081112.
 412. Breban M, Meyer O, Bourgeois P, Palazzo E, Kahn MF. The actual survival rate in systemic lupus erythematosus: study of a 1976 cohort. *Clin Rheumatol*. 1991;10(3):283-288.
 413. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et al. Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus*. 2000;9(5):377-381. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10878732>.
 414. Estévez del Toro MI, Chico Capote AI, Jiménez Paneque R, et al. Supervivencia en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico, influencia de las características iniciales de la enfermedad Survival of Cuban patients with systemic erythematosus lupus, influence of the initial characteristics of the disease. *Rev Cubana Med*. 2008;47(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es. Accessed March 31, 2016.
 415. Boey ML. Systemic lupus erythematosus in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27(1):35-41.
 416. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2154-2160. doi:10.1002/art.38006.
 417. Appenzeller S, Costallat T. Análise de Sobrevida Global e Fatores de Risco para Óbito em 509 Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) (*) Analysis of Global Survival and Risk Factors for Death in 509 Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44(3):198-205.
 418. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24(1):1-11.
 419. Feng X, Zou Y, Pan W, et al. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(3):327-334. doi:10.1177/0961203313513508.
 420. Khanfir MS, Houman MH, Cherif E, et al. TULUP (TUNISIAN LUPUS): A multicentric study of systemic lupus erythematosus in Tunisia. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):539-546. doi:10.1111/1756-185X.12152.
 421. Mahmoud GA, Zayed HS, Ghoniem SA. Renal outcomes among Egyptian lupus nephritis patients: a retrospective analysis of 135 cases from a single centre. *Lupus*. 2015;24(3):331-338. doi:10.1177/0961203314567751.
 422. Drenkard C, Villa AR, Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21(6):1067-1072.
 423. Paton NI, Cheong I, Kong NC, Segasothy M, Kingdom U. Mortality in Malaysians with systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia*. 1996;51(4):437-441.
 424. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2002;20(2):85-91.
 425. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus*. 1997;6(3):248-253. doi:10.1177/096120339700600306.
 426. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):218-224.

- doi:10.1097/01.md.0000170022.44998.d1.
427. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2007;46(9):1487-1491. doi:10.1093/rheumatology/kem180.
 428. Bouatba L, Bachir H, Ammouri W, et al. Lupus érythémateux systémique au Maroc : étude analytique monocentrique de 440 patients. *La Rev Médecine Interne*. 2014;35, Supple:A142-A143. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.243.
 429. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus*. 2009;18(9):848-855. doi:10.1177/0961203309103410.
 430. Taylor HG, Stein CM, Gordon PA, Beedham T, Khamashta M, D'Cruz D. Systemic lupus erythematosus in Zimbabwe. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(8):645-648. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1001960/.
 431. Murali R, Jeyaseelan L, Rajaratnam S, John L, Ganesh A. Systemic lupus erythematosus in Indian patients: prognosis, survival and life expectancy. *Natl Med J India*. 1997;10(4):159-164.
 432. Kumar A, Malaviya AN, Singh RR, Singh YN, Adya CM, Kakkar R. Survival in patients with systemic lupus erythematosus in India. *Rheumatol Int*. 1992;12(3):107-109.
 433. Guleria JS, Malaviya AN, Misra R, et al. Systemic lupus erythematosus in North Indian Asians. A prospective analysis of clinical and immunological features. *Rheumatol Int*. 1986;6(3):97-101.
 434. Goldblatt F, Chambers S, Rahman a, Isenberg D a. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus*. 2009;18(8):682-689. doi:10.1177/0961203308101019.
 435. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):608-616. doi:10.1002/acr.22173.
 436. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000-2006. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1978-1982. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18688913.
 437. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg D a. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(5):409-413.
 438. Chun B-C, Bae S-C. Mortality and cancer incidence in Korean patients with systemic lupus erythematosus: results from the Hanyang lupus cohort in Seoul, Korea. *Lupus*. 2005;14(8):635-638.
 439. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999;42(1):46-50.
 440. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2010;62(8):1152-1159. doi:10.1002/acr.20179.Childhood-Onset.
 441. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R46. doi:10.1186/ar3759.
 442. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999–2012. *Rheumatology*. 2016;kev424. doi:10.1093/rheumatology/kev424.
 443. Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, et al. Mortality and causes of death among incident cases of systemic lupus erythematosus in Finland 2000-2008. *Lupus*. 2014;23(13):1430-1434. doi:10.1177/0961203314543919.
 444. Haddiya I, Hamzaoui H, Tachfoui N, et al. Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: Analysis of 114 patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013;6:249-258. doi:10.2147/IJNRD.S34299.
 445. Iba-Ba J, Bignoumba Ibouili R, Moussavou Kombila JB, Coniquet S, Boguikouma JB. [Evaluation of the cost of managing systemic lupus erythematosus in Gabon]. *Med Trop (Mars)*. 2009;69(6):631.
 446. Monnier A, Delmarre B, Peghini M, et al. [Acute disseminated lupus erythematosus in Ivory Coast (apropos of 9 cases)]. *Med Trop (Mars)*. 1985;45(1):47-54.
 447. Korsaga-Somé N, Zabsonné Tiendrébéogo J, Tiéno H, Kaboré H, Niamba P, Drabo J. Les connectivites en pratique hospitalière à Ouagadougou (Burkina Faso). *Médecine Santé Trop*. 2014;24(3):271-274.
 448. Mijiyawa M, Amanga K, Oniankitan OI, Pitche P, Tchangai-Walla K. [Connective tissue diseases in the hospital outpatient service in Lome (Togo)]. *Rev Med Interne*. 1999;20(1):13-17.
 449. Ouattara B, Kra O, Yangni-Angate Y, et al. Etiologies des fièvres au long cours non infectieuses dans le service de Médecine

- Interne du CHU de Treichville (Abidjan). [Abstract]. *1er Congrès la Société Africaine Médecine Interne*. 2014;34.
450. Yeboah-mensah K. Case Reports Atypical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in a West African Male. 2014;48(1):50-53.
451. Souleymane B, Mamane D, Abdou M, et al. [First documented cases of systemic lupus erythematosus in Niger]. *Tunis Med*. 2015;93(7):470-473.
452. World Health Organization. The 10 leading causes of death by income group. *Geneva World Heal Organ*. 2011;(310). http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death_2008/en/; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
453. Arias E, Ph D, Kochanek KD, Anderson RN, Ph D. How Does Cause of Death Contribute to the Hispanic Mortality Advantage in the United States ? *NCHS Data Br - Natl Cent Heal Stat*. 2015;221. <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db221.pdf>.
454. Dankovchik J, Hoopes MJ, Warren-Mears V, Knaster E. Disparities in life expectancy of pacific northwest American Indians and Alaska natives: analysis of linkage-corrected life tables. *Public Health Rep*. 2015;130(1):71-80.
455. González L a, Toloza SM a, McGwin G, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus*. 2013;22(12):1214-1224. doi:10.1177/0961203313502571.
456. Diamond J. *Armas, Gérmenes Y Acero*. DEBOLSILLO; 2016.
457. Rotival M, Pothlichet J, Eddie Y, et al. Genetic Adaptation and Neandertal Admixture Shaped the Immune System of Modern Human Populations. *Cell*. 2016;167:643–656. doi:10.1016/j.cell.2016.09.024.
458. Né Dé Lec Y, Sanz J, Baharian G, et al. Genetic Ancestry and Natural Selection Drive Population Differences in Immune Responses to Pathogens. *Cell*. 2016;167:657–669. doi:10.1016/j.cell.2016.09.025.
459. Pennington R, Gatenbee C, Kennedy B, Harpending H, Cochran G. Group differences in proneness to inflammation. *Infect Genet Evol*. 2009;9(6):1371-1380. doi:10.1016/j.meegid.2009.09.017.
460. Gomez-Puerta JA, Barbhैया M, Guan H, et al. Racial/ethnic variation in all-cause mortality among United States medicaid recipients with systemic lupus erythematosus: A Hispanic and asian paradox. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):752-760. doi:10.1002/art.38981.
461. Johnson SR, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Ethnic variation in disease patterns and health outcomes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(10):1990-1995.
462. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DPM. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2963-2969. doi:10.1002/art.22079.
463. Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Molineros J, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;(October 2014):436-440. doi:10.1093/rheumatology/kev280.
464. Pons-Estel B a, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):1-17. doi:10.1097/01.md.0000104742.42401.e2.
465. Samanta A, Feehally J, Roy S, Nichol FE, Sheldon PJ, Walls J. High prevalence of systemic disease and mortality in Asian subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(7):490-492.
466. Mok M, Li W. Do Asian patients have worse lupus? *Lupus*. 2010;19(12):1384-1390. doi:10.1177/0961203310375832.
467. Peschken CA, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol*. 2000;27(8):1884-1891.
468. Peschken C a., Katz SJ, Silverman E, et al. The 1000 Canadian faces of lupus: Determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1200-1208. doi:10.3899/jrheum.080912.
469. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risks of rheumatic diseases in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide followup study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1588-1596. doi:10.1002/art.24526.
470. Pugach I, Stoneking M. Genome-wide insights into the genetic history of human populations. *Investig Genet*. 2015;6:6. doi:10.1186/s13323-015-0024-0.
471. Burling F, Ng J, Thein H, Ly J, Marshall MR, Gow P. Ethnic, clinical and immunological factors in systemic lupus erythematosus and the development of lupus nephritis: results from a multi-ethnic New Zealand cohort. *Lupus*. 2007;16(10):830-837. doi:10.1177/0961203307080225.

472. Maskarinec G, Katz AR. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Hawaii: is there a difference between ethnic groups? *Hawaii Med J*. 1995;54(2):406-409.
473. Anstey NM, Bastian I, Dunckley H, Currie BJ. Systemic lupus erythematosus in Australian aborigines: high prevalence, morbidity and mortality. *Aust N Z J Med*. 1993;23(6):646-651.
474. Segasothy M, Phillips P a. Systemic lupus erythematosus in Aborigines and Caucasians in central Australia: a comparative study. *Lupus*. 2001;10(6):439-444. doi:10.1191/096120301678646191.
475. Malaspinas A-S, Westaway MC, Muller C, et al. A Genomic History of Aboriginal Australia. *Nat Publ Gr*. 2016;538(7624):207-214. doi:10.1038/nature18299.
476. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Weinberger A, Guedj D. Expression of systemic lupus erythematosus in various ethnic Jewish Israeli groups. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(4):268-271.
477. Abu-Shakra M, Lorber M, Neumann L, Buskila D. Features of SLE in various ethnic groups in Israel. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(2):181-184.
478. Bekada A, Arauna LR, Deba T, Calafell F, Benhamamouch S, Comas D. Genetic heterogeneity in Algerian human populations. *PLoS One*. 2015;10(9):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0138453.
479. Abdwani R, Rizvi SG, El-Nour I. Childhood systemic lupus erythematosus in Sultanate of Oman: demographics and clinical analysis. *Lupus*. 2008;17(7):683-686. doi:10.1177/0961203307087611.
480. European Commission. *National Roma Integration Strategies: A First Step in the Implementation of the EU Framework*. Vol COM(2012).; 2012. http://ec.europa.eu/justice/discrimination/files/roma_belgium_strategy_en.pdf.
481. Kolvek G, Rosicova K, Rosenberger J, et al. End-stage renal disease among Roma and non-Roma: Roma are at risk. *Int J Public Health*. 2012;57(4):751-754. doi:10.1007/s00038-012-0365-x.
482. Molnar MZ, Langer RM, Rempert A, et al. Roma ethnicity and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(3):945-954. doi:10.1007/s11255-011-0088-6.
483. Hajjiov S, Mckee M. The health of the Roma people: a review of the published literature. *J Epidemiol Community Heal*. 2000;54:864-869. doi:10.1136/jech.54.11.864.
484. Ramal LM, López-Nevot M a, Sabio JM, et al. Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between Caucasian and Gypsy patients. *Lupus*. 2004;13(12):934-940. doi:10.1191/0961203304lu2036oa.
485. Moorjani P, Patterson N, Loh P-R, et al. Reconstructing Roma history from genome-wide data. *PLoS One*. 2013;8(3):e58633. doi:10.1371/journal.pone.0058633.
486. Magyari L, Varszegi D, Sarlos P, et al. Marked differences of haplotype tagging SNP distribution, linkage, and haplotype profile of IL23 receptor gene in Roma and Hungarian population samples. *Cytokine*. 2014;65(2):148-152. doi:10.1016/j.cyto.2013.11.011.
487. Rosenberger J, Majernikova M, Jarcuska P, et al. Higher prevalence of nephropathy in young Roma females compared with non-Roma females. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22 Suppl:S28-31. doi:10.21101/cejph.a3898.
488. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Estudio-Mapa Sobre Vivienda Y Población Gitana, 2015*.; 2015.
489. Wallace, Wallace DJ, Podell T, et al. Systemic lupus erythematosus--survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA*. 1981;245(9):934-938.
490. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1182-1189. doi:10.1002/art.30277.
491. Cervera R, Khamashta M a, Hughes GR V. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):869-874. doi:10.1177/0961203309106831.
492. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus*. 2015;24(8):788-795. doi:10.1177/0961203314563134.
493. Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2891. doi:10.1097/MD.0000000000002891.
494. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(5):542-545. doi:10.1093/rheumatology/kep012.

495. Jacobsen S et al. Clinical Rheumatology Original Article A Multicentre Study of 513 Danish Patients with Systemic Lupus Value. *Clin Rheumatol*. 1998;(17):478-484.
496. Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(11):890-895. doi:10.1191/0961203305lu2238oa.
497. Cardoso CRL, Signorelli F V, Papi J a S, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008;17(11):1042-1048. doi:10.1177/0961203308093829.
498. González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;1-9. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.003.
499. Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, et al. Clinical implications and prognostic significance of thrombocytopenia in Tunisian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(6):682-687. doi:10.1177/0961203312438630.
500. Telles RW, Lanna CCD, Souza FL, Rodrigues LA, Reis RCP, Ribeiro AL. Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):467-473. doi:10.1007/s00296-012-2372-x.
501. Ruiz-Iratorza G, Egurbide M, Ugalde J, Aguirre C. High Impact of Antiphospholipid Syndrome on Irreversible Organ Damage and Survival of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):77-82. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38067392%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.1.77%5Cnhttp://wt3cf4et2l.search.serialsolutions.com?sid=EMBASE&issn=00039926&id=doi:10.1001/archinte.164.1.77&atitle=High+Impact+of+>.
502. Hitchon C a, Peschken C a. Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(3):186-194. doi:10.1177/0961203306076220.
503. Chambers S a., Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology*. 2009;48(6):673-675. doi:10.1093/rheumatology/kep062.
504. Yang Y, Thumboo J, Earnest A, et al. The effect of comorbidity on hospital mortality in patients with SLE from an Asian tertiary hospital. *Lupus*. 2014;23(3):714-720. doi:10.1016/j.jcr.2009.09.001.
505. To CH, Mok CC, Tang SSK, Ying SKY, Wong RWS, Lau CS. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus*. 2009;18(14):1267-1275. doi:10.1177/0961203309345767.
506. Nee R, Martinez-Osorio J, Yuan CM, et al. Survival Disparity of African American Versus Non-African American Patients With ESRD Due to SLE. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):630-637. doi:http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.04.011.
507. Ward MM. Association between physician volume and in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1646-1654. doi:10.1002/art.21053.
508. Heron M. National Vital Statistics Reports Deaths: leading causes for 2013. *Natl vital Stat reports from Centers Dis Control Prev Natl Cent Heal Stat Natl Vital Stat Syst*. 2016;65(2):1-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092547>.
509. Cervera R, Khamashta M a, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308. doi:10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
510. Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16(5):309-317. doi:10.1177/0961203307077987.
511. Dubois EL, Wierzbicki M, Cox MB, Weiner JM. Duration and death in systemic lupus erythematosus. An analysis of 249 cases. *JAMA*. 1974;227(12):1399-1402. doi:10.1001/jama.1974.03230250023021.
512. Kon T, Yamaji K, Sugimoto K, et al. Investigation of pathological and clinical features of lupus nephritis in 73 autopsied cases with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2010;20(2):168-177. doi:10.1007/s10165-009-0260-3.
513. Baehr G, Klemperer P, Schifrin A. A Diffuse Disease of the Peripheral Circulation (Usually Associated with Lupus Erythematosus and Endocarditis). *Am J Med*. 1952.
514. KONG TQ, KELLUM RE, HASERICK JR. Clinical Diagnosis of Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*. 1962;26:7-11.
515. Meller J, Conde C, Deppisch LM, Donoso E, Dack S. Myocardial Infarction Due to Coronary Atherosclerosis in Three Young Adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Cardiol*. 1975;35(February):309-314.
516. Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus. Quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med*. 1981;70(4):775-781. doi:10.1016/0002-9343(81)90532-5.

517. Fukumoto S, Tsumagari T, Kinjo M, Tanaka K. Coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus at autopsy. *Acta Pathol Jpn.* 1987;37(1):1-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/0003577764>.
518. GRIFFITH GC, VURAL IL. Acute and subacute disseminated lupus erythematosus; a correlation of clinical and postmortem findings in eighteen cases. *Circulation.* 1951;3(4):492-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14822156>.
519. Brigden W, Bywaters EG, Lessof MH, Ross IP. The heart in systemic lupus erythematosus. *Br Heart J.* 1960;22:1-16. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1017624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
520. Tsakraklides VG, Blieden LC, Edwards JE. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction associated with systemic lupus erythematosus. *Am Hear J.* 1974;87(5):637-641. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/0004818708>.
521. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med.* 1975;58(2):243-264.
522. Ward MM. Premature Morbidity From Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):338-346. doi:10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U.
523. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *Bmj.* 2017;2099(May):j2099. doi:10.1136/bmj.j2099.
524. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum.* 1982;25(6):612-617. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med2&AN=7046757>.
525. Ribi C, Trendelenburg M, Gayet-Ageron A, et al. The Swiss Systemic lupus erythematosus Cohort Study (SSCS) - Cross-sectional analysis of clinical characteristics and treatments across different medical disciplines in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014;144(August):1-9. doi:10.4414/smw.2014.13990.
526. Weiderpass E, Gridley G, Nyrén O, Pennello G, Landström a, Ekblom a. Cause-specific mortality in a cohort of patients with diabetes mellitus: a population-based study in Sweden. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(8):802-809. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11470389>.
527. Funauchi M, Shimadzu H, Tamaki C, et al. Survival study by organ disorders in 306 Japanese patients with systemic lupus erythematosus: Results from a single center. *Rheumatol Int.* 2007;27(3):243-249. doi:10.1007/s00296-006-0201-9.
528. Subirana MT, Juan-Babot JO, Puig T, et al. Specific characteristics of sudden death in a mediterranean Spanish population. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):622-627. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.028.
529. Lucena J, Blanco M, Jurado C, et al. Cocaine-related sudden death: A prospective investigation in south-west Spain. *Eur Heart J.* 2010;31(3):318-329. doi:10.1093/eurheartj/ehp557.
530. Lucena J, Rico A, Vázquez R, et al. Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: Prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Legal Medicine in Seville. *J Forensic Leg Med.* 2009;16(4):196-201. doi:10.1016/j.jflm.2008.08.015.
531. Aoyagi S, Akashi H, Otsuka H, Sakashita H, Okazaki T, Tayama AK. Acute type A aortic dissection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Jpn Heart J.* 2002;43(5):567-571. doi:10.1536/jhj.43.567.
532. Kurata A, Kawakami T, Sato J, Sakamoto A, Muramatsu T, Nakabayashi K. Aortic aneurysms in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of 35 cases in the literature and two different pathogeneses. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(1):e1-e7. doi:10.1016/j.carpath.2010.01.003.
533. Wei H-Y, Chung H-T, Wu C-T, Huang J-L. Aortic dissection complicated with hemothorax in an adolescent patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):12-18. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.08.002.
534. Estes, Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 1971;50(2):85-95.
535. Bosch X, Guilabert a, Pallarés L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006;15(9):584-589. doi:10.1177/0961203306071919.
536. ISHIGATSUBO Y, TANI K, CHIBA J, et al. Infection Combined with SLE. *J Japanese Assoc Infect Dis.* 1983;57(3):212-218. doi:10.11150/kansenshogakuzasshi1970.57.212.
537. Quadrelli S, Alvarez C, Arce S, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus.* 2009;18(12):1053-1060. doi:10.1177/0961203309106601.
538. Okayasu I, Mizutani H, Kurihara H, Yanagisawa F. Cancer in collagen disease. A statistical analysis by reviewing the Annual of Pathological Autopsy Cases (Nippon Boken Shuho) in Japan. *Cancer.* 1984;54(9):1841-1844.

539. Tarr T, Gyorfy B, Szekanecz E, et al. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: Results from a single center. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:76-82. doi:10.1196/annals.1422.008.
540. Nicklin A, Byard RW. Lethal manifestations of systemic lupus erythematosus in a forensic context. *J Forensic Sci*. 2011;56(2):423-428. doi:10.1111/j.1556-4029.2010.01683.x.
541. Hsu C-L, Chen K-Y, Yeh P-S, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Crit Care*. 2005;9(3):R177-83. doi:10.1186/cc3481.
542. Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Shamsdin A, Karimi AA, Abbasi N, Amiri A. Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus*. 2008;17(3):221-227. doi:10.1177/0961203307086509.
543. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg D a. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(10):917-932. doi:10.1093/rheumatology/38.10.917.
544. Pego-Reigosa JM, Medeiros D a, Isenberg D a. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-480. doi:10.1016/j.berh.2009.01.002.
545. Tansey D, Wells AU, Colby T V, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004;44(6):585-596. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01896.x.
546. Hariri LP, Unizony S, Stone J, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia in systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature. *Pathol Int*. 2010;60(11):755-759. doi:10.1111/j.1440-1827.2010.02586.x.
547. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Bmj*. 2016:h6819. doi:10.1136/bmj.h6819.
548. Chen G-X, Dong Y, Ju Z-B. [A clinical analysis of 32 patients with diffuse alveolar hemorrhage in diffuse connective tissue diseases]. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2008;47(5):362-365.
549. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(3):192-202.
550. Chang M-Y, Fang J-T, Chen Y-C, Huang C-C. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study in Taiwan. *Ren Fail*. 2002;24(6):791-802.
551. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico: Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):248-253. doi:10.1016/j.reuma.2014.02.002.
552. Paran D, Fireman E, Elkayam O. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2004;3:70-75. doi:10.1016/S1568-9972.
553. Panchal L, Divave S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med*. 2006;52(1):5-10; discussion 10.
554. Qian J, Wang Y, Huang C, et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):250-257. doi:10.1016/j.autrev.2015.11.012.
555. Schreiber BE, Connolly MJ, Coghlan JG. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):425-434. doi:10.1016/j.berh.2013.07.011.
556. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1519-1531. doi:10.1007/s10067-013-2307-2.
557. CORREIA P, CAMERON J, LIAN J, et al. Why do patients with lupus nephritis die? *Br Med J*. 1985;290:126-131. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1417679&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
558. Bernatsky S, Joseph L, Boivin J-F, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythaematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):74-79. doi:10.1136/ard.2006.069039.
559. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus with Pleurisy: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):30-37. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.04.003.
560. Hung J-J, Ou L-S, Lee W-I, Huang J-L. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(1):40-43.
561. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):539-544. doi:10.1093/rheumatology/kel343.

562. Feng PH, Cheah PS, Lee YK. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: A 10-Year Review. *Br Med J*. 1973;4(5895):772-774. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1587986/>.
563. Horta-baas G, Guerrero-soto O. Infección del sistema nervioso central por *Listeria monocytogenes* en pacientes con lupus eritematoso sistémico : análisis de 26 casos , incluyendo el reporte de un caso nuevo. 2016;9(6):340-347.
564. Mok CC, Que TL, Tsui EYK, Lam WY. Mucormycosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33(2):115-124. doi:10.1016/S0049-0172(03)00081-7.
565. Appenzeller S, Costallat LTL, Cendes F, Ori- T. History of neurology: seminal citations. *October*. 2007;63:2006-2008.
566. Jallouli M, Frigui M, Hmida M Ben, et al. Clinical and immunological manifestations of systemic lupus erythematosus: A study on 146 south Tunisian patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2008;19(6):1001-1008.
567. de Mier MVPR, Espinosa-Hernández M, Rodelo-Haad C, et al. Estudio prospectivo de las complicaciones asociadas a la biopsia percutánea en riñón nativo: Experiencia en un centro. *Nefrología*. 2014;34(3):383-387. doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Jan.12323.
568. Stratta P, Canavese C, Marengo M, et al. Risk management of renal biopsy: 1387 Cases over 30 years in a single centre. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(12):954-963. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01885.x.
569. Yamamoto H, Hashimoto H, Nakamura M, Horiguchi H, Yasunaga H. Relationship between hospital volume and hemorrhagic complication after percutaneous renal biopsy: results from the Japanese diagnosis procedure combination database. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(2):271-277. doi:10.1007/s10157-014-0986-x.
570. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):153-162. doi:10.1159/000358334.
571. Lu Y, Loffroy R, Lau JYW, Barkun a. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg*. 2014;101:e34-e50. doi:10.1002/bjs.9351.
572. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ*. 1995;311:222-226. doi:10.1136/bmj.311.6999.222.
573. Tuffanelli DL, Dubois D. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: Computer analysis of 520 cases. *JAMA*. 1964;190(2):104-111. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1964.03070150014003>.
574. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med*. 1982;73(4):525-531. doi:10.1016/0002-9343(82)90331-X.
575. Medina F, Ayala A, Jara LJ, Becerra M, Miranda JM, Fraga A. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. *Am J Med*. 1997;103(2):100-105. doi:10.1016/S0002-9343(97)80020-4.
576. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):145. doi:10.1186/s12916-014-0145-y.
577. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(5):379-385. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10990173>.
578. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, et al. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol*. 1992;23(10):1151-1158. doi:10.1016/0046-8177(92)90033-Y.
579. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas a G. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):144-148. doi:10.1136/ard.2005.041673.
580. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):730-736. doi:10.1136/ard.2003.007245.
581. Hamasaki K, Mimura T, Kanda H, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2003;22(4):355-358. doi:10.1007/s10067-003-0742-1.
582. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013;122(12):2023-2029. doi:10.1182/blood-2013-04-496752.
583. Martin-Rodriguez S, Reverter JC, Tassies D, et al. Reduced ADAMTS13 activity is associated with thrombotic risk in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;28(2015):1013-1034. doi:10.1177/0961203315579091.
584. Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: The role of ADAMTS13. *Rheumatology*. 2011;50(5):824-829. doi:10.1093/rheumatology/keq395.

585. Yu F, Tan Y, Zhao MH. Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):145-152. doi:10.1093/ndt/gfp421.
586. Gonzalez Leon R, Castillo Palma MJ, Garcia Hernandez FJ, Sanchez Roman J. [Severe infections in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(8):365-367. doi:10.1016/j.medcli.2010.03.026.
587. Jalenques I, Rondepierre F, Massoubre C, et al. High prevalence of psychiatric disorders in patients with skin-restricted lupus: a case-control study. *Br J Dermatol*. March 2016:n/a-n/a. doi:10.1111/bjd.14392.
588. Mok CC, Chan KL, Cheung EFC, Yip PSF. Suicidal ideation in patients with systemic lupus erythematosus: incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):714-721. doi:10.1093/rheumatology/ket404.
589. Matsukawa Y, Sawada S, Hayama T, Usui H, Horie T. Suicide in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical Analysis of Seven Suicidal Patients. *Lupus*. 1994;3(1):31-35. doi:10.1177/096120339400300107.
590. Blasco-Fontecilla H, Perez-Rodriguez MM, Garcia-Nieto R, et al. Worldwide impact of economic cycles on suicide trends over 3 decades: differences according to level of development. A mixed effect model study. *BMJ Open*. 2012;2(3):e000785-e000785. doi:10.1136/bmjopen-2011-000785.
591. Young J. Morals, suicide, and psychiatry: a view from Japan. *Bioethics*. 2002;16(5):412-424. doi:10.1111/1467-8519.00299.
592. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015:annrheumdis-2015-207653. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207653.
593. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):324-331. doi:10.1136/jnnp-2015-310361.
594. Posicionamiento de los municipios mayores de 1.000 habitantes por Renta bruta media. Agencia Tributaria - Gobierno de España. http://www.agenciatributaria.es/AEAT/Contenidos_Comunes/La_Agencia_Tributaria/Estadisticas/Publicaciones/sites/irpfmunicipios/2014/jrubik4e93d46e7e85aa3dd4296c3fb35c28a0723d87a0.html. Published 2014.
595. Indicadores Urbanos - Areas submunicipales de Sevilla. Instituto Nacional de Estadística. http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleFichaSeccionUA¶m3=1259944561392&_charset_=UTF-8&cid=1259949247659. Published 2015.
596. Estadísticas Longitudinales de Supervivencia y Longevidad en Andalucía, 2002-2013. Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía. <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/longevidad/index.htm>. Published 2016.
597. Martinez-Beneito M, Garcia-Donato G, Salmeron D. A Bayesian joinpoint regression with unknown break-points. *Ann Appl Stat*. 2011;5(3):2150-2168. doi:10.1214/11-AOAS471.
598. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr>. Published 2013.
599. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:831-839.
600. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2107-2116. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207841.
601. Desarrollo humano en España. 1980-2010. Fundación Bancaja e Ivie (Instituto Valenciano de Investigaciones Económicas). http://www.ivie.es/es/banco/desarrollo_humano.php. Published 2013.
602. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D, Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9847):1075-1081. doi:10.1016/S0140-6736(12)60990-8.
603. Lou L-X, Chen Y, Yu C-H, Li Y-M, Ye J. National HIV/AIDS mortality, prevalence, and incidence rates are associated with the Human Development Index. *Am J Infect Control*. 2014;42(10):1044-1048. doi:10.1016/j.ajic.2014.06.029.
604. Benach de Rovira J, Martínez MArtínez J. *Atlas de Mortalidad En Municipios Y Unidades Censales de España 1984-2004*. Primera ed. (Benach de Rovira J, Martínez MArtínez J, eds.). Fundación BBVA; 2013.
605. Caballero-Güeto J, Caballero-Güeto FJ, Ulecia Martínez MA, Gonzalez-Cocina E, Carballo ML, Ruiz-Ramos M. Tendencia de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Andalucía y España entre 1990 y 2010. *CardiCore*. 2013;48(1):31-37. doi:10.1016/j.carcor.2012.10.003.

606. Goerlich Gisbert FJ, Cantarino Martí I. Estimaciones de la población rural y urbana a nivel municipal. *Estadística Española*. 2015;57(186):5-28.
607. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G, Politi EN, Rapti A, Laina G DA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982- PubMed Commons. *J Rheumatol*. 2003;30(4):1-2.
608. Font J, Cervera R, Navarro M, et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(9):1050-1052.
609. Santos M, Capela S, Nero P, et al. CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. *Acta Reum Port*. 2007;32:153-161.
610. Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, et al. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus*. 2011;20(10):1090-1094. doi:10.1177/0961203311403640.
611. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013;22(8):810-818. doi:10.1177/0961203313492576.
612. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-1172. doi:10.1136/ard.2006.068676.
613. Feng X, Pan W, Liu L, et al. Prognosis for Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus in China: 5-Year Update of the Jiangsu Cohort. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168619. doi:10.1371/journal.pone.0168619.
614. Gómez-de la Cámara A, Pinilla-Domínguez P, Vázquez-Fernández del Pozo S, et al. Mortalidad prematura cardiovascular y sus costes: 20 años de seguimiento del estudio DRECE. *Rev Clínica Española*. 2014;214(7):365-370. doi:10.1016/j.rce.2014.05.019.
615. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus*. 2009;18(6):479-485. doi:10.1177/0961203309102556.
616. Chiche L, Jourde-Chiche N, Bader-Meunier B, et al. Acute pancreatitis as a cause of mortality in pediatric systemic lupus erythematosus: Results of a multiple cause-of-death analysis in France. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;1-2. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.009.
617. Lin C-Y, Shih C-C, Yeh C-C, Chou W-H, Chen T-L, Liao C-C. Increased risk of acute myocardial infarction and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: two nationwide retrospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):847-851. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.006.
618. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):198-200. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.037.
619. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):337-345. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.054.
620. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update : A Report from the American Heart Association*. Vol 131.; 2015. doi:10.1161/CIR.000000000000152.
621. Kannel W, Abbott R. Incidence and Prognosis of Unrecognized Myocardial Infarction — An Update on the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1984;311(18):1144-1147.
622. Ballester F, Medina S, Boldo E, et al. Reducing ambient levels of fine particulates could substantially improve health: a mortality impact assessment for 26 European cities. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(2):98-105. doi:10.1136/jech.2007.059857.
623. Pablo-Romero M, Román R, Limón JM, Praena-Crespo M. Effects of fine particles on children's hospital admissions for respiratory health in Seville, Spain. *J Air Waste Manag Assoc*. 2015;65(4):436-444. doi:10.1080/10962247.2014.1001499.
624. Ortiz C, Linares C, Carmona R, Díaz J. Evaluation of short-term mortality attributable to particulate matter pollution in Spain. *Environ Pollut*. 2017;224:541-551. doi:10.1016/j.envpol.2017.02.037.
625. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Sanchez-Perea J, Garrucho Rivero G. Evolución de las desigualdades sociales en la mortalidad general de la ciudad de Sevilla (1994-2002). *Gac Sanit*. 2006;20(4):303-310. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
626. Grupo de Estudio sobre Inmigración y Salud. *Mortalidad Y Principales Causas de Muerte En La Población Inmigrante Residente En España, 2001-2005*; 2009.

627. Sancho Ávila JM, Riesco Martín J, Jiménez Alonso C, Sánchez de Cos Escuin M, Montero Cadalso J, López Bartolomé M. *Atlas de Radiación Solar En España Utilizando Datos Del SAF de Clima de EUMETSAT*. Agencia Española de Meteorología - Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Gobierno de España http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/datosclimatologicos/atlas_radiacion_solar/atlas_de_radiacion_24042012.pdf.
628. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol*. 2000;27(8):1892-1895.
629. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1398-1400.
630. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):601-608. doi:10.1016/j.autrev.2015.02.008.
631. Molist G, Barrio G, Santos S, et al. Déficit de calidad del Índice Nacional de Defunciones: lecciones aprendidas al estudiar la mortalidad de dos cohortes de admitidos a tratamiento por drogas. *Gac Sanit*. 2012;26(3):261-266. doi:10.1016/J.GACETA.2011.08.008.